

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963

N° 134

---

# MÉDICATION PSYCHOTROPE ET ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT EMBRYO-FŒTAL

A propos d'une enquête systématique  
chez 359 Gestantes traitées par ces médicaments

---

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Manuel FAVRE-TISSOT**

né le 9 avril 1931 à Lyon (Rhône)

---

LYON

Imprimerie Emmanuel VITTE  
177, avenue Félix-Faure

—  
1963



**MÉDICATION PSYCHOTROPE  
ET ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT  
EMBRYO-FŒTAL**



FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963

N° 134

---

# **MÉDICATION PSYCHOTROPE ET ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT EMBRYO-FŒTAL**

A propos d'une enquête systématique  
chez 359 Gestantes traitées par ces médicaments

---

**T H È S E**

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Manuel FAVRE-TISSOT**

né le 9 avril 1931 à Lyon (Rhône)

---

LYON

Imprimerie Emmanuel VITTE  
177, avenue Félix-Faure

—  
1963

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LÉPINE, Doyen Honoraire, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Doyen, Correspondant de l'Institut.  
MM. M. LEVRAT, Assesseur. - L. REVOL, Assesseur.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

## PROFESSEURS

MM.  
HERMANN Physiologie A.  
CIBERT Clinique urologique.  
PONTIUS Physique biologique.  
(détaché à Beyrouth)  
DECHAUME Clinique neuro-psychiatrique et  
hygiène mentale.  
ROCHET Thérapeutique chirurgicale et chi-  
rurgie opératoire.  
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.  
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.  
P.-RAVAULT Clinique médicale B.  
FROMENT Clinique et prophylaxie cardio-  
vasculaires.  
CROIZAT Clinique médicale C.  
ENSELME Chimie biologique et médicale.  
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.  
REVOL Pharmacie galénique et matière  
médicale.  
POLLOSSON Clinique gynécologique.  
PIGEAUD Clinique obstétricale.  
BOURRET Médecine du travail.  
LEVRAT Clinique médicale A.  
SOHIER Hygiène et action sanitaire et  
sociale.  
BERNHEIM Clinique médicale infantile et  
hygiène du premier âge.  
JOURDAN Biologie médicale et pharmaco-  
dynamie.  
NETIEN Botanique et cryptogamie.  
BERTRAND Clinique chirurgicale C.  
BADINAND Chimie analytique pharmaceut.  
DREVON Pharmacie chimique et pharma-  
cologie.  
ROCHE Médecine légale et déontologie.  
COUDERT Parasitologie et pathologie exot.

MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie  
et d'audio-phonologie.  
PAUFIEUX Clinique ophtalmologique.  
THIERS Clinique de dermatologie, syphi-  
lographie et allergologie.  
BRUN Clinique de pneumo-phthisiologie.  
CREYSEL Clinique traumatologique des  
membres.  
DARGENT Clinique carcinologique.  
GUICHARD Anatomie pathologique.  
GIRARD Paul Pathologie générale et experimen-  
tale.  
LATARJET Anatomie.  
PEYCELON Pathologie chirurgicale.  
GIRARD Marcel Thérapeutique.  
VACHON Pathologie médicale.  
GALY Physio-pathologie des voies respi-  
ratoires.  
PAPILLON Radiologie.  
JEUNE Clinique des maladies infectieuses.  
GONIN Hydrologie thérapeutique, clima-  
tologie et écologie sociale.  
MONNET Bactériologie.  
BANSILLON Physiologie et pathologie obsté-  
tricales.  
CHATONNET Physiologie B.  
GUINET Paul Clinique endocrinologique.  
TRILLAT Clinique de chirurgie orthopéd.  
FREDDEL Charles Clinique stomatologique.  
MARION J. Clinique de chirurgie et d'orthopédie  
infantiles  
DORCHE Matière médicale et législation phar-  
maceutique.  
X.... Histologie et embryologie.

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Physique nucléaire appliquée à la  
médecine.  
BERTOYE Bactériologie.

CIER J.-François Physiologie.  
MANSUY Chirurgie générale.

## Professeurs en surnombre :

SARROUY Pédiatrie et Puériculture  
LACROIX Climatologie  
GOINARD Thérapeutique chirurgicale

LIARAS Propédeutique chirurgicale  
COLLET Chimie pharmaceutique

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.  
CIER André Pharmacie chimiq. et pharmacol.  
PERROT Chimie organique et toxicologie.

DUMONT Louis Histologie et embryologie.  
FEROLDI Anatomie pathologique.  
MORET Robert Physique biologique.

## MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

LEQUIRE Neuro-chirurgie.  
REVOL Louis Médecine générale.  
CREYSEL Roger Chimie biologique et médicale.  
THIVOLET Jean Hygiène.  
GARIN Jean-Paul Parasitologie.  
TOLOT François Médecine du travail.  
PINET Electro-radiologie.  
DESPIERRES C. Médecine générale.  
ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.  
DE SOLLIERS Chimie analytique.  
LEJEUNE Médecine génér. et thérapeutique  
REBOUILLAT Chirurgie générale.  
BUFFARD Electro-radiologie.  
ROMAGNY Pédiatrie.  
DE MOURGUE F. Stomatologie.

DUROUX Emile Anatomie.  
BOUCHET Alain Anatomie.  
BRETTE René Thérapeutique.  
TOMMASI Michel Anatomie pathologique.  
RIFFAT Georges Hygiène.  
JOUVET Michel Pathologie expérimentale.  
FAYRE-GILLY J. Hématologie.  
GIROD Histologie et embryologie.  
MALLEIN René Chimie analytique.  
GRAS Jean Chimie biologique.  
PEYRIN J.-Olivier Physique biologique.  
VIALIER-RAYNARD Bactériologie.  
FAUCON Biologie médicale et pharmaco-  
dynamie.  
FLANDROIS Physiologie.

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

PONT Maurice Médecine générale.  
VIGNON G. Médecine générale.  
PLAUCHU Marcel Médecine générale.  
TRAERGER Jules Médecine générale.  
DEVIC Michel Médecine générale.  
GARDE A. Médecine générale.  
PERRIN André Médecine générale.  
LARBRE François Médecine générale.  
MORNEX René Médecine générale.  
NORMAND Jean Médecine générale.  
FRIES Médecine générale.  
LAMBERT Médecine générale.  
NOEL Gilbert Médecine générale.  
ROBERT Médecine générale.  
MARION Pierre Chirurgie générale.  
MICHAUD Pierre Chirurgie générale.  
J. DE BEAUJEU Chirurgie générale.  
SAUTOT Jean Chirurgie générale.  
GUILLEMIN G. Chirurgie générale.  
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.  
FRANCILLON J. Chirurgie générale.  
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.  
MARET Gilbert Chirurgie générale.

DESCÔTES J. Chirurgie générale.  
MICHOUlier Chirurgie générale.  
BURTHIAULT R. Obstétrique.  
DUMONT Martial Obstétrique.  
GARMIER Obstétrique.  
GIGNOUX Marcel Oto-rhino-laryngologie.  
GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.  
FRANÇOIS René Pédiatrie et puériculture.  
BETHENOD Pédiatrie et puériculture.  
COLOMB Daniel Dermatologie.  
COLIN Marcel Médecine légale.  
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.  
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.  
BONAMOUR G. Ophtalmologie.  
HUGONNIER R. Ophtalmologie.  
DURAND Louis Urologie.  
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.  
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.  
FAYSSSE Robert Orthopédie.  
SCHNEPP Orthopédie.  
KALB J.-Claude Pneumo-phthisiologie.  
DUMAS Stomatologie.

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. le P<sup>r</sup> J. DECHAUME, *Président*; J. GUYOTAT, L. DUMONT, J.-M. ROBERT, *assesseurs*.

A MA FAMILLE

A MICHÈLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553206\\_0078](https://archive.org/details/IA41553206_0078)

AUX PROFESSEURS A. JOSSERAND ET R. KEHL

« *in memoriam* »



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECHAUME

*Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique  
et d'Hygiène mentale*

Il a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Nous sommes profondément attaché à la valeur inappréciable de ses conseils et à la sûreté de son jugement.

Interne dans son Service, il nous entoure d'une attention toujours bienveillante.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse et profonde gratitude.



## A NOS JUGES

### MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. DUMONT

L'honneur nous a été donné d'être à nouveau son élève au Laboratoire d'*Histologie-Embryologie de la Faculté*.

Il voue à sa Science la précision exigeante de son esprit alliée à l'attitude modeste du chercheur.

Nous le remercions de son exemple.

### MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. GUYOTAT

Si la chimiothérapie est un domaine qui lui est particulièrement familier, la psychothérapie analytique se doit de l'inscrire en Maître compétent : il nous montre le chemin et nous aide à le suivre.

Nous nous félicitons de son enseignement et lui adressons l'assurance de notre respectueux attachement.

### MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-M. ROBERT

Aux qualités du Clinicien averti et du Neurologue affirmé, il apporte la rigueur du Généticien scientifique. Sa compétence en la matière est décisive.

Nous lui exprimons notre admiration.



A NOS MAITRES DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE  
DU VINATIER

MONSIEUR LE DOCTEUR C. BERTHIER

Il a guidé nos premiers pas d'interne en matière de Psychiatrie. Il nous a entouré de sa compréhension et nous avons profité de la finesse de son esprit. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond dévouement.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BROUSSOLLE

Il nous a proposé ce travail, puis aidé tout au long de sa réalisation. Interne dans son Service, il nous a prodigué largement les avantages de sa culture et les richesses de ses connaissances. Il sait faire naître l'enthousiasme, il sait soutenir l'effort, il sait entretenir la confiance. Qu'il trouve ici l'assurance de notre entière gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. ACHAINTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BALVET

Ils ont bien voulu nous aider, en nous confiant leurs observations. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos plus vifs remerciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. BEAUJARD

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BECACHE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. REQUET

MONSIEUR ET MADAME LES DOCTEURS C. PY

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOR

MONSIEUR ET MADAME LES DOCTEURS R. REYSS-BRION

MONSIEUR LE DOCTEUR MIRAILLET



Nous remercions

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL.

*Professeur de Pharmacie galénique et Matière médicale.*

Nous avons toujours été séduit par l'amabilité et la simplicité de son accueil. Qu'il trouve ici le témoignage de notre déférente reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PIGEAUD,

*Professeur de la Clinique d'Obstétrique de la Faculté de Lyon.*

Il a bien voulu nous ouvrir son Service aux fins de nos recherches. Nous y avons trouvé de précieux renseignements. C'est pour nous un devoir agréable que lui exprimer ici notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. COLIN.

Il représente pour nous un enrichissement permanent. Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FLORIO,

*Directeur de l'Ecole Vétérinaire de Lyon.*

Il a bien voulu nous confier le fruit de son travail. Qu'il veuille bien accepter notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERTRAND,

*Directeur du Laboratoire de la Pathologie de la Reproduction à l'Ecole Vétérinaire de Lyon.*

Il nous a aidé sans compter par ses conseils et nous a toujours reçu avec beaucoup de gentillesse et de bienveillante compréhension. Nous l'assurons de notre entier dévouement.



Nous remercions,

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KAMMERER,

les Médecins des Hôpitaux Psychiatriques, qui ont bien voulu contribuer à l'objet de notre recherche :

MESSIEURS LES DOCTEURS ABELY, ANGEL, ARISTE-  
LEBAS, ASSICOT, BASTIÉ, BERNARD, BLANDIN, BON-  
NET, BOUTILLIER, CARRIER, CASSAN, CHATAGNON,  
COSSA, DESCHAMPS, DESHAIES, DUC, FOLLIN,  
FOUCAUD, FOUKS, GARNERET, GRAMBERT, GUI-  
BERT, HAMEL, HAUSER, HEDOIN, HENNE, HOUSER,  
HUMBERT, LAINÉ, LAMBERT, LECOMTE, LEDOUX,  
LE GUILLANT, LETAILLEUR, MADEMOISELLE LE DOC-  
TEUR LEMPERIÈRE, MM. LES DOCTEURS MASSON, MAS-  
SOT, MESTRALLET, MÉDEVIELLE, MICHEL, MOREAU,  
NACHIN, MADEMOISELLE LE DOCTEUR NAVIAU, MESSIEURS  
LES DOCTEURS NOEL, PLATTARD, POUFFARY, RAP-  
PART, RAUCOULES, SOMMER, SUBRA, SAUCET, DE  
VERBIZIER et VIDAL,

et tous les Médecins des Hôpitaux Psychiatriques qui ont bien voulu nous répondre.

*Que chacun trouve ici l'expression de  
notre déférente gratitude.*



Nous remercions,

MADemoiselle LE Docteur H. MONOD,

MONSIEUR LE Docteur BOULEZ,

MONSIEUR LE Docteur CZYBA,

MADemoiselle LE Docteur A. COMBY,

MONSIEUR LE Docteur Y. ROSIER,

qui ont bien voulu nous apporter leur  
collaboration.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE L'HÔPITAL PSYCHIA-  
TRIQUE DU VINATIER,

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE L'HÔPITAL SAINT-  
JEAN-DE-DIEU, A LYON,

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE-EMBRYO-  
LOGIE DE LA FACULTÉ DE LYON,

AUX INFIRMIÈRES, INFIRMIERS, ASSISTANTES SOCIALES ET  
SECRÉTAIRES DE L'HÔPITAL DU VINATIER,

AUX INFIRMIÈRES DE LA CITÉ DE L'ENFANCE, AU VINATIER,

A MADAME L'ASSISTANTE SOCIALE DE L'HÔPITAL PSYCHIA-  
TRIQUE DE LA MADELEINE, A BOURG,

A TOUS CEUX QUI SE SONT INTÉRESSÉS A CE TRAVAIL.



## INTRODUCTION

Peu de drames sont aussi vivement ressentis que celui de la naissance d'un enfant malformé.

C'est la sanction irrévocable, ou impitoyable, qui bouscule au départ le droit de vivre dans des conditions normales.

Cette sanction restera lourde à porter, parfois même impossible à supporter.

Sanction irrévocable et on évoque l'Hérédité.

Sanction impitoyable, et on évoque la Fatalité.

Mais lorsque cette dernière prend la forme d'une résultante thérapeutique, personne ne comprend plus.

Certains se sentent coupables, les autres accusent. A la confiance succède le doute et la tolérance devient un délit. Les problèmes posés sont multiples, à chacun de résoudre le sien.

L'esprit, la méthode, la science peuvent-ils apporter autant de certitudes que d'arguments ? Nous pouvons l'espérer.

Si la Thérapeutique a ses risques, chacun se doit de bien les connaître, mais encore faut-il qu'ils soient reconnus. Aux différentes méthodes proposées, une seule idée directrice prédomine : les dépister.

Nous avons essayé d'aborder ce chapitre du risque thérapeutique sous le seul angle de la *métagenèse*, en essayant d'évaluer ses relations éventuelles avec la *médication psychotrope* sur le plan clinique.

Nous avons adopté l'ordre de travail suivant :

- Repérer les étapes essentielles et les divers aspects de la genèse embryo-fœtale ;
- Reconnaître les anomalies de cette genèse en essayant d'en dégager les causes connues ;
- Préciser la nature essentielle des diverses drogues utilisées en matière de médication psychotrope ;
- Entreprendre une enquête clinique aussi vaste que possible ;
- Proposer les résultats de nos observations.

## CHAPITRE PREMIER

### LES ÉTAPES ESSENTIELLES DE LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

« *La connaissance de la biologie du développement est essentielle à bien des points de vue, particulièrement pour la compréhension des malformations* » (R. KEHL).

#### I. — HISTORIQUE

De l' *ex ovo omnia* de HARVEY, en 1651, puis de la découverte de l'ovule (de GRAAF, 1672) et des « animacules spermatiques » (LEUWENHOEK, 1677), s'échafaudent les théories « du préformisme ».

En 1759, G.-F. WOLFF accomplit un pas décisif et prouve que le futur organisme se développe par la « création permanente de nouvelles structures ou flagrantes transformations ». Il jette les bases de « l'épigénèse ou aspect cytologique » du développement embryonnaire.

En 1875, O. HERTWIG découvre la *fécondation*. Puis l'Embryologie se voit ouvrir deux nouvelles perspectives :

- Avec W. ROUX (1880), qui publie la « Mécanique du Développement »
- et E. FAURE-FRÉMIET (1925), « La Cinétique du Développement ».

Enfin, en 1926, reprenant les lois de l'Hérédité de Grégor MENDEL, Th. MORGAN fonde la génétique ou Néomendélisme.

## II. — LA FÉCONDATION

Elle s'effectue à un stade de l'évolution de l'œuf qui varie suivant l'espèce.

La grossesse commence au moment où la fécondation est réalisée.

- Chez l'homme, du follicule de DE GRAAF, se dégage une cellule sexuelle au quatorzième jour après le début des dernières règles. C'est l'ovulation. L'ovocyte, au stade d'émission du premier globule polaire, amorce son cheminement dans la trompe de Fallope.
- Douze heures après la ponte, il y a pénétration du spermatozoïde. En 1929, ALLEN a mis en évidence les moments précis de la ponte et de la fécondation. Il considère que l'expulsion du second globule polaire est provoquée immédiatement après la pénétration du spermatozoïde et témoigne de la fécondation.

A noter que le conditionnement physiologique du milieu présente alors une importance considérable.

L'analyse expérimentale de la fécondation a été faite par différents procédés, en particulier chimiques, par LOEB (1911) et DELAGE (1913), et mécaniques, par BATAILLON (1912). On en distingue deux phases, à la fois successives et complémentaires : l'activation et la régulation, et une phase définitive : l'amphimixie.

- *L'activation* ; elle peut être déclenchée par des agents chimiques, physiques ou mécaniques. Et l'entrée du spermatozoïde déclenche deux ordres de phénomènes :
  - d'une part, un soulèvement de la membrane de fécondation à la périphérie de l'ovocyte, après lequel un autre spermatozoïde ne pourrait entrer ;
  - d'autre part, un rejet de produits inhibant le développement de l'œuf, qui réduit ainsi sa masse cytoplasmique.

Autre « manifestation dynamique » complémentaire (BRACHET) : il y a formation d'un monoaster par l'appa-

rition d'irradiations cytoplasmiques autour du noyau spermatique. On dit alors que « l'énergide spermatique » prend possession de l'œuf et installe *la première phase de maturation cytoplasmique de Delage* (1912).

- *La régulation* ; elle serait produite par des agents catalytiques. En effet, l'introduction de matériel vivant à l'intérieur de la masse cytoplasmique ovulaire déclenche la formation d'un second aster.

L'aster résultant de l'activation et celui résultant de la régulation s'érigent en un complexe fonctionnel appelé le diaster qui se complète d'un fuseau : *c'est la seconde phase de maturation cytoplasmique de Delage*.

Dès lors, un appareil complet de division est en place et la masse cytoplasmique tout entière va entrer en division : c'est le début de la plasmodiérèse, ou divisions de maturation.

Jusque-là, le spermatozoïde n'a donc d'autre spécificité que celle d'apporter ses gènes.

Il y a réaction totale de l'œuf à la fécondation (BRACHET). L'organisation du diaster, avec ses deux centres d'irradiation des colloïdes cytoplasmiques, représente le point de départ de la segmentation.

- *L'amphimixie*, ou copulation des deux pronuclei mâle et femelle au centre dynamique de l'œuf. De leur union, résulte la constitution du zygote, ou œuf fécondé. L'émission du second globule va réduire le stock chromosomique à la valeur physiologique, et la présence ou non de l'hétérochromosome réglera définitivement le problème du sexe.

Dès lors, la constitution du nouvel individu est parfaitement déterminée. Il ne lui manque plus rien, il n'a plus rien de trop. Une impulsion frénétique va le pousser à réaliser tous les phénomènes chronologiques de son développement. Ainsi, « à l'inertie radicale et dangereuse de l'œuf vierge, à la mobilité un peu dérisoire du spermatozoïde, s'est substituée la flamme de la vie » (A. DALCQ, 1952).

Pour HARTMANN (1943), la fécondation semble due à l'action réciproque et équilibrée de substances ségréguées par l'œuf et le spermatozoïde.

En effet, l'influence de certains facteurs, comme les rayons X ou certaines substances chimiques, lésant le spermatozoïde ou agissant directement sur l'ovocyte, peut déclencher un *développement parthénogénétique* encore appelé développement virginal.

Un résultat identique est observé dans le cas des fécondations illégitimes. De même, les divisions de maturation peuvent être provoquées par les mêmes agents qui conduisent à la parthénogenèse.

La parthénogenèse expérimentale reste à la base des principales théories sur la fécondation : maturation cytoplasmique et amphimixie.

### III. — LES PHÉNOMÈNES MORPHOLOGIQUES

Entre le moment où l'œuf fécondé amorce son développement et celui où il est devenu un jeune animal capable de vie indépendante, il s'établit une longue série de transformations complexes.

Ces transformations évoluent schématiquement en quatre étapes :

- la segmentation ;
- la gastrulation ;
- l'organogénèse ;
- l'histogénèse.

Ces développements sont très intenses dès les premières phases de transformation de l'œuf et ne s'arrêtent pas avec la naissance. L'embryologie se limite à l'étude des premiers développements.

#### A) LES TRANSFORMATIONS EMBRYONNAIRES

*Au cours du premier mois*, deux étapes essentielles : la segmentation et la gastrulation.

— *La segmentation*, ou cellularisation de l'œuf.

L'œuf fécondé se divise en blastomères de plus en plus petits. Cette segmentation aboutit finalement à des éléments de la taille d'une cellule normale,

- avec un élément muriforme central : le bouton embryonnaire ;
- et avec une couche cellulaire périphérique : le trophoblaste.

Le bouton embryonnaire se clive suivant une ligne horizontale et médiane,

- à sa partie supérieure, s'isole une couche de cellules : l'ectoblaste. Au-dessus d'elle, une cavité se creuse : l'amnios ;
- à sa partie inférieure, s'isole une autre couche de cellules : l'endoblaste. En dessous d'elle, une cavité se creuse : le lécithocèle.

L'accolement de ces deux feuillets réalise *l'embryon didermique*.

Ce bouton embryonnaire et ses dérivés occupent un espace très petit de la cavité trophoblastique, schématiquement représenté par la partie médiane de l'hémisphère supérieur de cette cavité.

Le reste, réalisant un volumineux croissant à convexité inférieure, est occupé par un magma de cellules indifférenciées. Ces cellules vont s'organiser en une lame cellulaire continue et se creuser d'une cavité.

Cette lame cellulaire va tapisser la face externe des cavités de l'amnios et du lécithocèle, en ménageant, cependant, un pont cellulaire en direction du trophoblaste au niveau du pôle amniotique.

Elle constitue alors la lame du mésoblaste extra-embryonnaire.

Au niveau du pont cellulaire, cette même lame va s'infléchir et venir tapisser la face interne du trophoblaste, prenant alors le nom de chorion.

Entre les deux feuillets mésenchymateux de cette lame, se trouve délimitée une cavité : le cœlome externe.

A ce stade du développement embryonnaire, on retrouve donc les éléments suivants :

- Un disque embryonnaire didermique ;
- une vésicule ectoblastique,
- une vésicule endoblastique,

ces deux dernières délimitées par le mésoblaste extra-embryonnaire.

A noter qu'à l'intérieur du pont cellulaire amnio-trophoblastique, et à partir de la vésicule endoblastique, s'ébauche la dernière annexe : l'allantoïde.

— *La gastrulation*, ou réalisation de l'embryon à feuillets germinatifs.

Cette phase comporte encore des processus de multiplication cellulaire, mais elle est surtout caractérisée par d'importants mouvements cellulaires, ou migrations, avec invagination et détermination de trois feuillets fondamentaux.

Le disque embryonnaire du stade précédent est toujours *didermique*. Il va devenir ovoïde, déterminant ainsi l'axe céphalo-caudal.

A partir d'un nodule foncé près de sa région postéro-médiane, on voit apparaître d'arrière en avant une ligne sombre : c'est la ligne primitive.

Près du centre de l'aire embryonnaire, cette ligne primitive va rejoindre un nœud, ou nœud de Hensen. Elle se poursuit en avant par le prolongement céphalique.

Cette ligne primitive s'épaissit soit par la multiplication de cellules locales ou la migration de cellules superficielles. Elle s'invagine pour devenir la gouttière primitive.

Au fur et à mesure de son incorporation entre les deux feuillets primitifs, les deux lèvres de la gouttière se rapprochent puis s'accolent. Sur ses côtés, apparaissent des segments métamériques de condensation de cellules mésenchymateuses. Il s'agit des somites, myotomes ou segments

primitifs : l'ensemble réalise le troisième feuillet primitif, ou chordo-mésoblaste.

Le prolongement céphalique reste plus superficiel et se développe en longueur, alors que la ligne primitive, en s'invaginant, a reculé.

Il se creuse d'un canal irrégulier, ou canal de LIEBERKUHN. La paroi supérieure ou dorsale de ce canal s'aplatit et constitue la plaque notochordale, alors qu'il devient, lui, le canal chordal.

Cet ensemble sera considéré ultérieurement comme l'organisateur gastruléen.

En regard de cette chorde et sur le feuillet externe ou ectoblaste, se modèle un relief particulier avec des cellules ectoblastiques de recouvrement : c'est la plaque neurale.

Elle va se développer suivant l'axe de la chorde et viendra se plaquer contre cette dernière après s'être repliée sur elle-même. On parle alors de tube neural. On constate ainsi que *la neurulation vient compléter et achever la gastrulation*.

La signification blastoporale de la ligne primitive est prouvée par les études de l'embryologie expérimentale et comparée.

Le premier signe extérieur de la gastrulation est l'apparition du petit sillon de la ligne primitive dans l'aire embryonnaire. Sa lèvre dorsale est plus précoce et plus apparente. Ses deux lèvres se concentrent et se fusionnent.

- Invagination ;
- Plaque notochordale ;
- Tube neural.

La gastrulation est terminée.

Pour DALCQ (1937), le chordomésoblaste doit être considéré au même titre que l'ectoblaste et l'endoblaste, comme un feuillet primaire. Et le terme de gastrulation s'applique, dans son ensemble, à la mise en place à l'intérieur du germe des éléments suivants :

- l'ectoblaste, qui se différencie en épiblaste et neur ectoblaste ;

- l'endoblaste, qui donne les dérivés branchiaux, les glandes digestives et l'hypoblaste ;
- le chordomésoblaste, qui se différencie en chorde et mésoblaste.

En définitive, la gastrulation sépare épiblaste, neurectoblaste, hypoblaste, chorde dorsale et mésoblaste. Ces cinq formations contiennent les ébauches des divers organes.

— *A partir du deuxième mois ; organogénèse et histogénèse.*

Les cinq formations précédemment décrites sont constantes et équivalentes chez tous les Vertébrés. Elles contiennent les ébauches ou régions de l'embryon qui possèdent une destinée organogénique déterminée. Néanmoins, il n'y a pas de rapports stricts entre les feuilletts embryonnaires et les divers tissus. Seuls, les tissus nerveux et névrologiques dérivent uniquement de l'ectoblaste.

- *L'organogénèse* résume ce qu'on appelle les transformations embryonnaires. Au cours de cette période compliquée, vont surgir les rudiments de tous les organes. Envisageons tour à tour l'évolution des éléments de chacun des feuilletts.

*Les dérivés épiblastiques.* Il s'agit des dérivés de l'épiblaste proprement dit et du neurectoblaste.

- L'épiblaste donne naissance à l'épiderme et à ses dérivés, Il contient aussi les ébauches adamantines. L'épiblaste céphalique, par des épaississements limités, présentera les ébauches d'organes des sens : les placodes olfactive, auditives et visuelles.
- Le neurectoblaste est la matrice du système nerveux et névrologique qui le constitue. Il est aussi à l'origine des éléments du système nerveux végétatif et des éléments paraganglionnaires qui s'y rattachent, comme la médullo-surrénale et la post-hypophyse.

*Les dérivés hypoblastiques.* L'hypoblaste donne origine à l'épithélium du tube digestif et à ses dérivés, glandes digestives, foie et pancréas.

Dérivent encore de l'hypoblaste l'épithélium vésical, celui de l'urèthre féminin et une grande partie de l'urèthre masculin.

*Les dérivés mésoblastiques.* Le mésoblaste produit des ébauches épithéliales ou mésothéliales et des ébauches mésenchymateuses.

- Du mésothélium, dérivent le revêtement épithélial des diverses cavités séreuses, les ébauches des gonades, les organes excréteurs pré-vésicaux, les glandes annexes de l'appareil sexuel masculin, la cortico-surrénale et les myotomes, origine de la plus grande partie de la musculature striée.
- Du mesenchyme, dérivent tous les tissus conjonctifs, le tissu musculaire lisse, le tissu musculaire strié cardiaque et certains muscles striés qui ne proviennent pas des myotomes.

Les cellules angioblastiques ou initiales du sang sont aussi d'origine mésoblastique, tout comme les organes lymphoïdes et les vaisseaux.

— *L'histogenèse* vient compléter le rôle de l'organogénèse. En effet, les organisations organiques rudimentaires ne conservent pas une structure cellulaire uniforme et dans le cytoplasme de la plupart d'entre eux, apparaissent des organites spécialisés. Cette différenciation histologique parachève les jeunes organes.

C'est surtout au cours de cette période que l'œuf est le plus vulnérable, car l'organogénèse et l'histogénèse sont *au maximum* de leur activité. Leur influence va se prolonger tout en perdant progressivement de son intensité du moment où, après le deuxième mois, l'embryon devient fœtus.

En effet, peu à peu, des modifications de taille vont s'installer, modifications d'abord générales, puis régionales.

La croissance vient greffer son action sur celle des phases précédentes du développement, tout comme la régression dans certains cas.

On parle de *croissance différentielle*, car certains éléments

croissent plus vite que d'autres et à des moments définis. Elle semble se développer par à-coups.

On parle aussi de *régression*. En effet, la différenciation des conduits génitaux aboutit à la persistance du conduit d'un seul sexe, avec régression de l'autre.

## B) LES TRANSFORMATIONS EXTRA-EMBRYONNAIRES.

Revenons au moment précis où l'œuf est fécondé : c'est au 14<sup>e</sup> jour après le début des dernières règles. L'œuf chemine librement pendant trois jours à l'intérieur de la trompe de Fallope. Puis, l'œuf vit encore trois jours de liberté à l'intérieur de la cavité utérine. Au 7<sup>e</sup> jour de sa fécondation, soit au 21<sup>e</sup> jour après les dernière règles, il y a nidation.

### — *La nidation.*

Grâce à son trophoblaste, l'œuf pénètre la muqueuse utérine et par son pôle d'implantation, s'installe dans la chambre ovulaire. La muqueuse utérine subit de profondes transformations et, de plus, l'œuf érode les vaisseaux sanguins voisins par son plasmoditrophoblaste. Une hémorragie s'installe alors au milieu de cette masse trophoblastique, mais elle est rapidement contenue. C'est « l'hémorragie endiguée et circulante » de Mathias DUVAL. Les villosités chorales baignent alors dans des lacunes sanguines. A noter l'existence de villosités-crampons arrimant le placenta fœtal à la paroi utérine. Le placenta fœtal est donc un placenta hémochorial villex.

Face à cette placentation fœtale, la muqueuse utérine réagit et il y a constitution des caduques utérine, réfléchie et placentaire.

Ainsi constitué, le placenta remplit des fonctions extrêmement importantes. Il représente la zone des échanges fœto-placentaires. Sa perméabilité varie au cours de la grossesse. La nutrition du fœtus humain est donc essentiellement hémotrophique. La circulation du sang maternel dans les lacunes placentaires est lente, ce qui favorise l'action de l'épithélium chorial. Action due à la transfor-

mation, par voie d'enzymes, des protéines maternelles en protéines fœtales, spécifiques et individualisées. Le fonctionnement de cet organe est plus diversifié et peut-être plus sélectif qu'on ne se l'imaginait autrefois (J. SCHNÖCK, 1958).

Tous ces mécanismes ne se réalisent qu'à la condition qu'ils créent et développent un nouvel équilibre hormonal dans l'organisme maternel et qu'à celle aussi de trouver des conditions locales favorables (A. JOST, 1956).

A ce moment, peuvent se produire des troubles de la nidation par facteurs ovulaires ou génétiques, ou par facteurs maternels ou endocriniens. Ces troubles sont classés en « retard de nidation », en « nidation ectopique » et en « anomalies du nombre ». Leur influence sur le développement embryonnaire sera analysée dans le chapitre suivant, car elle peut être responsable d'anomalies.

#### — *Evolution des annexes embryonnaires.*

Au stade blastula, nous avons remarqué l'établissement des éléments suivants :

- un disque embryonnaire dont nous avons rapidement ébauché l'évolution ;
- une vésicule ectoblastique, ou amnios ;
- une vésicule endoblastique, ou vésicule ombilicale ;
- une annexe de la vésicule endoblastique, ou allantoïde ;
- une vésicule mésoblastique extra-embryonnaire, ou cœlome extra-embryonnaire.

*La membrane amniotique* est une formation ectoblastique revêtue du mésoblaste extra-embryonnaire. Sa cavité, ou cavité amniotique, va prendre une expansion considérable, enveloppant l'embryon et refoulant vers la zone mésoblastique du cordon ombilical toutes les autres formations extra-embryonnaires. Cette cavité est occupée par le liquide amniotique. Ce liquide va jouer un rôle physiologique important.

Son excès : soit par production exagérée,  
soit par résorption insuffisante,  
ou son insuffisance,

peuvent être révélateurs de malformations fœtales graves (DUMONT, 1960).

*Le cordon ombilical*, cet important organe de liaison entre le fœtus et la mère, est constitué par un tissu propre, d'origine mésoblastique. A son intérieur, s'abritent les vestiges de la vésicule ombilicale, de l'allantoïde et les vaisseaux ombilicaux. Il est revêtu extérieurement par l'épithélium de l'amnios. Les vaisseaux ombilicaux décrivent un trajet spiralé dans le cordon dont la signification exacte n'est pas connue. Il se distend au niveau de l'ombilic, où il peut s'installer une malformation congénitale grave : la hernie ombilicale.

*L'ensemble de ces transformations* embryonnaires et extra-embryonnaires, évoluent aussi bien grâce au déterminisme des mécanismes locaux qu'à l'influence favorable des conditions extérieures. L'importance de l'organisation spécifique de chaque œuf est tout aussi évidente que celle de la composition du milieu. Nous aurons l'occasion ultérieurement d'apprécier l'influence de leur interaction.

#### IV. — LES PHÉNOMÈNES DYNAMIQUES

A chacune des grandes étapes du développement embryonnaire s'intègrent des mécanismes auxquels l'embryologie expérimentale attribue un rôle déterminant.

##### A) PROCESSUS MITOTIQUES ET CROISSANCE.

La croissance, fondée sur des synthèses chimiques, s'extériorise au microscope par des divisions mitotiques. On assiste à des réductions cytoplasmiques successives, alors que le noyau conserve ses dimensions initiales.

Il y aurait donc formation de substances nucléaires à partir de matériaux cytoplasmiques. Les mitoses de seg-

mentation sont particulières, car elles s'accompagnent de synthèses.

La relation nucléo-plasmique tend à se régulariser pour devenir propre à l'espèce animale. Il s'établit ainsi un rapport nucléo-plasmique spécifique.

Ce sont aux moments des « croissance différentielle et régression » que se situe le plus souvent la pathologie du développement, étant donné leur sensibilité particulière à l'influence des facteurs externes.

## B) MIGRATIONS ET SÉGRÉGATION.

Les colorations vitales de VOGT ont permis de constater qu'un territoire, coloré à certains endroits, évolue toujours de la même façon et dans le même sens.

De plus, il existe des territoires migrants parfaitement délimités à la surface de l'œuf. A leurs mouvements initiaux, se surajoutent des mouvements secondaires, dits « post-gastrulaires », qui viennent compléter les premiers. Par exemple, la formation du chordo-mésoblaste se fait aussi bien à partir de cellules locales qu'à l'intervention de cellules plus superficielles du mésoblaste extra-embryonnaire.

Des phénomènes de ségrégation sont cependant possibles et se réalisent à partir de territoires voisins.

Des greffes déterminées induiront les formations correspondantes si elles évoluaient dans des territoires qui, normalement, auraient donné tout autre chose.

Il y aurait donc deux types distincts et successifs de morphogénèse, primaire et secondaire.

L'essentiel est qu'une fois les feuilletts définitifs constitués, leur destinée ontogénétique est décidée dans les conditions normales et si un autre conditionnement ne vient pas changer les propriétés des ébauches primaires ou de quelques-uns de leurs éléments (CÉLESTINO DA COSTA, 1948).

## C) POTENTIALITÉS.

Après la fécondation, le zygote est une cellule avec un noyau et un cytoplasme.

Pour se développer, le cytoplasme a besoin d'une *incitation nucléaire* qui lui permettra de révéler les facteurs de l'hérédité générale. En effet, BRIGGS l'a montré en greffant des noyaux de cellules jeunes, quelle que soit leur nature. Mais, après la gastrulation, le noyau d'une cellule d'un feuillet ne peut remplacer le noyau d'une cellule d'un autre feuillet. *Le noyau intervient donc directement au moment de la différenciation.*

Le problème de la lignée germinale : les territoires qui fourniront les cellules sexuelles seraient très tôt présents. Leur différenciation serait acquise au tout début du développement, comme l'ont montré les travaux d'EBNER. Si les cellules somatiques se différencient progressivement, les cellules sexuelles le sont d'emblée.

— Du point de vue analytique :

— *L'anisotropie.* Après destruction d'un territoire, celui-ci ne pourra être remplacé.

La greffe d'un quelconque territoire dans un autre endroit ne donne rien d'autre que ce qu'il aurait donné si on l'avait laissé en place.

Les territoires constituent une mosaïque et on parle des « œufs en mosaïque » (ROUX et FISCHER). Pour ces auteurs, l'œuf serait une mosaïque de substances différentes ou organo-formatrices, chacune correspondant à un territoire déterminé de l'embryon.

WILSON proposa le nom de « localisations germinales » pour les portions de l'œuf à potentialités ontogénétiques propres.

Dans les cas de ces œufs, la différenciation est spontanée, et il n'y a pas de plasticité : *c'est la normogénèse.*

— *L'isotropie.* Dans certains cas, on a remarqué l'existence de territoires équivalents. Ils peuvent se remplacer les uns par rapport aux autres. Ce sont des œufs dits « régulateurs ». Où DRIESCH propose le terme de « système équi-potentiel harmonique ». On peut observer des différencia-

tions provoquées où les potentialités totales se révèlent supérieures aux potentialités réelles.

En effet, BRACHET a défini les notions de potentialité réelle par ce que donne normalement un territoire de l'œuf et de potentialité totale par ce qu'il est capable de donner dans des conditions nouvelles : *c'est la régulation*.

Si en revanche, on constate l'apparition d'un élément anormal : *c'est la paragénèse*.

— Du point de vue du développement somatique, interviennent deux sortes de facteurs :

— Les facteurs internes du développement, qui sont inhérents au protoplasme ;

— Des facteurs externes, mis en jeu expérimentalement.

— *La normogénèse* a été étudiée par CHABRY : un territoire enlevé ne peut être réparé. C'est le cas des œufs anisotropes où la notion de localisation germinale est étroitement liée à celle de détermination.

En fait, les résultats de nombreuses expériences relatives à la découverte des organisateurs n'ont pas montré ce caractère de détermination irrévocable.

On s'accorde à reconnaître qu'il s'établit surtout des différenciations secondaires produites par l'induction du chordo-mésoblaste pour certains ou de l'endoblaste pour d'autres.

— *La régulation*, c'est le phénomène courant de la réparation de la matière vivante. Cette régulation se manifeste dans toute la série animale, tout au moins lors des premiers stades.

Chez les oiseaux, WOLFF et LUTZ découpent le germe en quatre cadrans, à un stade précoce. Ils obtiennent la naissance de quatre oiseaux. C'est à un processus de même ordre qu'est due la formation des quadruplés dans l'espèce humaine. Le phénomène est constant.

Chez le rat, NICHOLAS et HALL séparent les deux blastomères d'un même germe et les greffent dans les trompes

d'autres rats conditionnés. Ils aboutissent à la formation de deux animaux normaux. A partir de ces données, on comprend la réalisation des jumeaux monozygotiques.

Les œufs régulateurs ou isotropes sont capables de produire, une fois isolés, un embryon complet, quoique plus petit.

Inversement, la fusion de deux œufs d'oursin aboutit à la constitution d'une seule larve. Le prélèvement et la réunion de deux blastomères, à un stade précoce, donnent naissance à un individu normal à condition que les blastomères des deux pôles soient en proportion convenable.

Ce processus de régénération se retrouve chez l'adulte. Dans d'autres cas, les facteurs externes peuvent faire donner au germe autre chose que ce qu'il aurait donné normalement :

— *La paragénèse.*

Les expérimentateurs ont pu étendre ou raccourcir, respectivement, les aires animale et végétative de l'œuf. On a vérifié que la gastrulation dépend d'un certain équilibre entre les deux pôles animal et végétatif. Si l'équilibre est rompu en faveur du pôle animal, on parle d'animalisation et on obtient une gastrulation imparfaite. Si c'est le contraire qui se produit, on parle de végétativisation et on obtient une exogastrulation.

Mais, insistons sur le fait que l'ontogénèse peut être *dérégulée par l'action de substances chimiques*. Les sels de lithium agiraient en exerçant une influence inhibitrice sur les glycogénolyses, avec diminution de l'utilisation des formes énergétiques et nutritives : ils provoquent une exagération des processus végétatifs aboutissant à un excès d'endoblaste. Les sulfocyanates exciteraient les multiplications cellulaires au niveau des régions ectoblastiques : ils déterminent des excès d'ectoblaste.

## D) INDUCTIONS PRIMAIRE ET SECONDAIRE.

### — *Induction morphogénétique primaire.*

— La formation du cristallin par induction partie de la vésicule optique, la constatation de l'action exercée par la présence du blastopore sur le développement typique de la séparation des deux premiers blastomères dorsal et ventral conduisirent SPEMANN (1936) à la découverte de *l'induction embryogénique et des centres organisateurs*.

SPEMANN a donné le nom d'*organisateur gastruléen* au fragment de la lèvre dorsale du blastopore qui possède le pouvoir d'organiser d'autres régions ovulaires en leur communiquant sa propre impulsion formatrice.

Si, au début de la gastrulation, lorsque apparaît l'encoche blastoporale, on enlève le bord dorsal du blastopore et qu'on le greffe, en position ventrale, sur un autre germe à un même stade, on observe les choses suivantes :

- le germe donneur évolue en ne donnant ni chorde, ni tube nerveux, ni somite. L'embryon n'a pas de dos ;
- en revanche, sur le germe receveur, une deuxième région dorsale se développe à partir des tissus de l'hôte, au niveau du greffon.

On dit alors que la zone blastoporale de l'œuf donneur induit la paroi de l'autre œuf. EKMANN parle de « différenciation provoquée ».

Ainsi, on a transféré un territoire présomptif. Si on utilise une larve claire et une larve foncée, au niveau de la région greffée, les éléments néoformés sont de la couleur du receveur. Il y a donc eu induction par le greffon d'un développement des tissus propres du receveur.

On a pu effectuer ainsi des greffes xénoplastiques entre individus d'espèces différentes, déterminant la formation d'organes qui n'existent pas chez l'individu donneur.

Il faut distinguer deux choses :

- l'induction par le greffon, ou organisateur ;

— La réponse de l'hôte ou « compétence ».

De toutes façons, un contact étroit entre ces deux facteurs est absolument indispensable.

WADDINGTON et NEEDHAM (1933) ont proposé le nom « *d'évocation* » pour toute action inductrice qui provoque une réaction élémentaire d'un territoire « compétent ». Le terme d'« *individuation* » est réservé pour des réactions plus compliquées, comportant déjà des différenciations régionales.

On a essayé d'expliquer l'induction par l'intervention de phénomènes chimiques. DALCQ (1935) a proposé le nom synthétique de « *organisine* ». En effet, BAUTZMANN constate que le broyage de la lèvre dorsale du blastopore n'en détruit pas les propriétés inductrices. HOLFTRETER obtient le même résultat avec d'autres procédés chimiques et conclut que les propriétés inductrices existent dans les tissus les plus variés, quelle que soit l'espèce à laquelle elles appartiennent. Il n'y aurait donc aucune spécificité d'origine.

BRACHET pense que les substances inductrices peuvent, soit exercer une action évocatrice directe, soit libérer l'évocatrice libre dans les cellules de l'œuf ou masqué. Il semble en outre bien démontré que c'est par action chimique, et passage de substances des cellules inductrices aux cellules induites, en contact avec elles, que l'organisateur agit. L'identité de ces substances fait l'objet de patientes études dans le cadre de l'embryologie chimique (BRACHET, 1959).

Le dos est ainsi réalisé sous l'influence d'un petit territoire à haute potentialité : c'est l'organisateur primaire. LEHMANN le situe dans l'ébauche chordomésoblastique qui forme la voûte archentérique. De plus, il y aurait induction spécifique pour la tête et le tronc.

— *Induction morphogénétique secondaire.*

La culture d'un fragment d'ectoblaste prélevé au niveau de la paroi ventrale, en présence de cellules de la lèvre blastoporale d'un autre germe, aboutit à la formation d'un tube nerveux. Ainsi, un fragment d'œuf induit peut devenir inducteur.

Inversement, en incorporant un fragment dans certaines ébauches, il peut se différencier dans leur sens, sous l'influence de l'organisateur voisin. Le pouvoir inducteur peut se conserver dans certaines parties de l'œuf jusqu'à un degré avancé du développement. Cette induction devient assimilatrice, si l'organe induit s'incorpore dans l'organe préexistant de l'hôte.

Tout le développement se réalise par une *cascade d'inductions*, les éléments induits en induisant d'autres. Ceci explique que, tout au moins au début du développement, la destinée des feuillettes n'est pas irrévocable.

De plus, il y a *interaction locale*, dans les conditions normales de temps et de lieu pour un organe déterminé, entre l'induction et la région induite. SPEMANN a décrit ce phénomène sous le nom de « Principe de la double assurance ». La formation du cristallin, par exemple, est doublement assurée par une prédisposition locale de l'épiblaste de la tête et par une induction partie de l'ébauche rétinienne.

Depuis trois ou quatre ans, on commence à mieux connaître l'induction sur le plan clinique. Cette induction sera spécifique, dans la mesure où elle met en jeu des substances chimiques spécifiques.

Depuis longtemps, on connaît des facteurs externes susceptibles de modifier la destinée d'un territoire pré-somptif. A la régulation, se substitue ainsi la paragénèse. Ainsi :

- les facteurs chimiques : citons par exemple que le déterminisme du sexe est génétique, mais la façon dont il se réalise est hormonale ;
- les facteurs nerveux : chez le batracien en développement, la mise sous la peau du dos du bout proximal du sciatique sectionné induit la formation d'une patte dorsale supplémentaire, pour ne citer qu'un exemple.

De même, les ébauches présomptives mise en évidence par les marques colorées, peuvent être déviées de leur

destinée sous l'influence de facteurs externes. *Les phénomènes de métaplasie observés chez l'adulte ont un mécanisme comparable.*

Les phénomènes d'induction dominent toute la compréhension des phénomènes du développement. Les perturbations du développement seraient des perturbations de l'induction.

Aujourd'hui, on a pu révéler des distinctions entre les inductions et on aboutit à la notion de « potentiel morphogénétique », dont le sens va en décroissant de l'organisateur gastruléen à l'ectoblaste de la paroi ventrale. Les potentiels morphogénétiques s'acquièrent et disparaissent progressivement (SPEMANN).

En résumé, au cours du développement de l'œuf se manifestent :

- des potentialités internes, révélées par la *normogénèse*, et il y a toujours un minimum de préformation ;
- des processus de régulation, qui se développent sous l'influence de l'*induction primaire*.
- des phénomènes de subordination d'un territoire par rapport à un autre, ou par rapport à l'ensemble, suivant l'*induction secondaire* sollicitée.

L'action de ces facteurs aboutit à la transformation de l'ébauche présomptive en ébauche prédéterminée. Les ébauches prédéterminées vont se différencier et adoptent alors un devenir qui ne peut plus être modifié.

Mais si, pour une raison quelconque, la régulation ne peut plus triompher des obstacles opposés à la réalisation de ses fins normales, la *paragénèse* s'installe et il s'établit toute une gamme d'anomalies, incompatibles avec un développement prolongé ou laissant des séquelles indélébiles.

#### E) LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE.

Cette différenciation est chimique, structurale et fonctionnelle.

La différenciation chimique précède et détermine les deux autres.

— *Les chimio-différenciations cellulaires* portent sur l'apparition de substances particulières que l'on peut extraire ou caractériser par les méthodes de l'immuno-histologie. Toute différenciation morphologique fera suite à une différenciation chimique qui la conditionne : le développement est, en définitive, une succession de réactions chimiques localisées dans le temps et l'espace (WOLFF, 1951). Cette différenciation s'établit à partir de « réactions en chaîne », que l'on peut expérimentalement déclencher, accélérer, retarder ou arrêter (WOLFF).

On admet actuellement que toutes les potentialités d'un organisme sont inscrites dans son patrimoine génétique.

— Puis *l'histo-différenciation* succède aux chimio-différenciations : l'apparition d'organites cellulaires spécifiques parachève l'élaboration structurale de l'organe. Là encore, la potentialité génétique serait déterminante.

A partir du zygote, cellule homogène et unique, se réalise un organisme complet, infinité de cellules hétérogènes, dont le noyau cependant contient des possibilités d'information identiques.

## V. — LES PHÉNOMÈNES BIO-CHIMIQUES

Le mystère de « l'induction » n'est pas résolu. Tout au moins est-il possible d'aborder son étude à la lumière de ce que l'on sait actuellement des fantastiques propriétés du gène.

On a cru longtemps que le gène, qu'on rapportait topographiquement à une minuscule parcelle de chromatine (ou locus), possédait pour seule fonction celle de transmettre l'hérédité.

En réalité, cette particule possède la faculté de se « répliquer » elle-même. Une cellule mère donne naissance grâce à ce phénomène à deux cellules-filles absolument identiques.

Et surtout le gène est chargé, dans toutes les cellules somatiques, de donner l'*impulsion primaire* de la série

de réactions qui aboutissent à la formation des chaînes protéiques de tous les tissus, de certaines sécrétions endo ou exocrines, et à la constitution de la fraction protéique de toutes les enzymes indispensables au métabolisme.

Il est permis de faire aujourd'hui l'hypothèse que l'induction embryologique relève de mécanismes comparables au sein desquels l'acide *désoxy-ribo-nucléique*, substance même du gène (et substance « codée, douée de mémoire »), joue un rôle considérable. Le gène ne servirait pas seulement au cours de la vie de l'individu, à remplacer les tissus sénescents ou à orienter dans un sens adéquat enzymes et sécrétions, mais pendant les trois premiers mois de la grossesse, serait l'*architecte* qui préside à l'apparition puis à l'agencement des tissus du corps et des organes.

Ce que l'on sait en clinique des « tératomes » découverts chirurgicalement, contenant des ébauches de tissus et d'organes, permet de supposer que la cellule originelle d'où émanent ces productions a gardé chez l'enfant ou l'adulte, porteur d'une telle tumeur, les potentialités de la cellule architecte directrice des mêmes productions chez l'embryon de un ou deux mois.

Réduire ainsi la morphogénèse de l'embryon à une *cascade de processus biochimiques*, par analogie à la cascade d'inductions, reliés les uns aux autres par intermédiaire enzymatique, permet de mieux saisir certains aspects du rôle éventuel de la chimiothérapie dans la tératogénèse. En particulier, rôle néfaste sur l'embryon des « sosies » antagonistes de l'acide folique, rôle de la carence vitaminique, de l'hypoglycémie, pour ne citer que quelques exemples parmi les plus habituellement rencontrés dans les protocoles expérimentaux.

Dans ces phénomènes biochimiques, ne réside pas seulement une explication possible aux malformations d'origine embryologique. A toute anomalie biochimique décelable, peut être opposée une parade thérapeutique : substitution d'un élément défaillant, drainage d'un élément toxique, correction d'une déviation enzymatique. Il est possible

qu'un jour, soit ouvert le chapitre de la « prophylaxie biochimique des malformations congénitales » (J.-M. ROBERT).

## VI. — CONCLUSION

Tout le développement de cet ensemble de processus morphologiques est en définitive fonction d'un état initial spécifique à partir duquel *mitoses*, *potentialités*, *inductions*, *différenciations* ne sont, en fait, que les traductions de *phénomènes biochimiques* complexes, *déclenchés*, *orientés* et *contrôlés* par les *gènes*.

Ainsi, toute *anomalie* du développement embryo-fœtal apparaîtra soit comme une viciation initiale inscrite au potentiel génétique, soit comme une viciation d'expression alors que le potentiel génétique reste sain.

Nous nous proposons d'envisager dans le chapitre suivant la classification des étiologies possibles responsables d'*anomalies fœtales*, en retenant la notion essentielle de « période critique » ou période de *développement embryonnaire*.



## CHAPITRE II

### LES ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT

Il y a plusieurs degrés dans les déviations du développement normal. On distingue les variations anatomiques, les anomalies et les monstruosité. Cependant, les limites entre ces déviations sont assez imprécises (CELESTINO DA COSTA, 1948).

*Les variations anatomiques* sont représentées par des modifications du type moyen de l'organe considéré.

*Les anomalies* représentent des variations localisées, capables de nuire au fonctionnement de l'organe ou de l'organisme.

*Les monstruosité* représentent des anomalies graves et étendues, souvent incompatibles avec la vie.

Ces éléments pathologiques de déviations du développement sont constatés chez les individus dès leur naissance. Ce sont les *maladies congénitales*.

On en distingue deux groupes :

*Les maladies héréditaires*, apparues par mutation au sein d'un gamète, transmissibles des ascendants aux descendants selon les lois de l'hérédité.

*Les maladies acquises* pendant la vie intra-utérine, ou *phénocopies* ; l'enfant, avant sa naissance, n'est pas à l'abri d'influences extérieures. Cependant, nous en distinguerons deux groupes *qui s'opposent* fondamentalement et que nous définirons plus loin : les *embryopathies* et les *foetopathies*.

La ligne de démarcation entre les deux est assez mal tranchée. Souvent, de simples prédispositions morbides nécessitent pour se réaliser l'intervention de facteurs extérieurs. En effet, FRASER (1959), retient que « les formes d'origine

génétique pure ne représentent qu'une faible proportion des anomalies relevées en clinique ». De plus, l'influence des facteurs exogènes n'est pas simple et A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS (1962), leur attribuent deux rôles bien distincts : un rôle exclusif ou un rôle adjuvant.

En somme, si la maladie congénitale est une affection contractée durant le stade embryonnaire ou fœtal de la grossesse, elle peut être de deux types :

- génotypique, car le génotype règle l'organogénèse et on parle de *génopathies* ;
- non génotypique, si elle est à rattacher à l'influence exclusive des facteurs extérieurs, et on parle de *phénocopies*.

Malheureusement, la phénocopie peut simuler à tel point une génopathie malformative que la différenciation entre elles deux peut être impossible cliniquement.

A partir de ces quelques données, faisons le point quant aux trois étiologies possibles, responsables d'affections congénitales :

- génétiques, par action des facteurs endogènes ;
- extra-génétiques, par action de facteurs exogènes ;
- interactions complexes entre ces deux facteurs (FRASER, 1959).

## I. — LES MALADIES CONGÉNITALES GÉNOTYPIQUES

Dans le cadre de cette étude, nous ne retiendrons que les *hérédopathies dysplasiantes* (Groupe I de la classification de J.-M. ROBERT, 1962).

Ces hérédopathies se présentent comme le résultat des troubles génétiques de la « façon ».

Le diagnostic de leur caractère « génotypique » n'est pas toujours d'appréciation formelle. En effet,

- si elles peuvent traduire une affection reconnue héréditaire, le problème dans ce cas est simple ;

— en revanche, elles peuvent aussi traduire :

- soit un cas « sporadique » non familial, par mutation isolée sur un gamète ;
- soit une mutation « somatique » locale se manifestant par des dysplasies localisées ou « mosaïques », alors que le patrimoine génétique du sujet taré demeure intact.

Il ressort qu'une enquête généalogique précise doit être entreprise auprès de chacun des géniteurs et qu'une enquête cytogénétique serait souhaitable dans quelques cas.

Enfin, si un soupçon se porte sur l'existence d'un facteur exogène inattendu, en dehors de tout facteur tératogène parfaitement connu, il faut essayer d'établir si le moment présumé de son action correspond réellement à la date chronologique de l'élément malformé constaté. Ce problème majeur doit être résolu avant que soit affirmé le caractère « phénocopique » de la malformation considérée.

## II. LES MALADIES CONGÉNITALES NON GÉNOTYPIQUES OU PHÉNOCOPIES

Elles sont exclusivement liées à l'action de facteurs extérieurs intervenant pendant la vie intra-utérine et avant la naissance. La production des malformations est soumise à des lois dont la connaissance permet parfois de mieux comprendre ce qui se passe dans les conditions normales. Ces lois sont les résultats des études apportées par la tératogénèse expérimentale.

C'est le problème de la responsabilité d'une cause provocatrice exogène dans l'apparition de la maladie.

D'une façon générale, les malformations se constituent à des dates distinctes correspondant le plus souvent aux phases précoces du développement.

Leur caractère particulier est dû à deux faits :

- Pendant la vie embryonnaire, la cellule unique, résultat de la fécondation, se segmente progressivement et ses

éléments se multiplient. Puis, comme nous l'avons vu, la gastrulation s'effectue et les différentes cellules produites vont se différencier pour donner les différents tissus de l'organisme qui eux-mêmes vont s'organiser et donner les diverses ébauches. Ces ébauches se transforment et les divers organes se forment progressivement. S'établissent ensuite les phénomènes de croissance, dominés plus ou moins par des processus d'histogenèse.

- Pendant le même temps, tout le complexe des processus immunitaires va se mettre en place. Ils permettent de se défendre contre les agressions extérieures. Or, pendant les six premiers mois de la vie intra-utérine, l'introduction d'un facteur étranger, en particulier infectieux, ne donnera l'établissement d'aucune réaction immunitaire. Mais, en revanche, son action se traduira par une viciation du développement pouvant revêtir les formes suivantes : absence de l'organe, arrêt du développement de l'organe et défaut de l'organe (R. KEHL, 1962)

L'action des facteurs extérieurs sera inégale sur les trois phases successives du développement que nous allons envisager.

Pendant la première phase, ou phase de segmentation, de nombreux travaux, et en particulier ceux de HICKS (1954), utilisant l'action des rayons X, tendent à prouver que les agents tératogènes peuvent :

- soit rester inefficaces ;
- soit déterminer la mort de l'embryon et résorption ;
- soit perturber le développement embryonnaire, mais à ce moment-là, *intervention de la régulation* qui, par compensation, permettra à l'œuf de se développer normalement.

Pendant la deuxième phase, c'est-à-dire lors de la gastrulation et pendant l'organisation, les agents tératogènes agiront *en modifiant l'induction*, ce qui se traduira par la provocation de malformations. Le type des anomalies

dépendra alors essentiellement du moment précis où l'agent viendra agir et de l'organe qui se développera le plus précisément à ce moment-là. La spécificité de l'agent tératogène en cause n'interviendrait pas, et seul le facteur « temps » reste déterminant.

Pendant la troisième phase, dominée par les phénomènes de croissance, il n'apparaîtra plus de véritables malformations. Néanmoins, on pourra observer des anomalies secondaires dues à des troubles de l'histogénèse décelables surtout au niveau du système nerveux et de l'œil.

En conclusion, GIROUD et TUCHMANN-DUPLESSIS écrivent :

« Chez la femme, la période la plus sensible correspond aux dix premières semaines de la grossesse. Toutefois, des atteintes plus tardives peuvent encore provoquer des anomalies au niveau des organes dont la différenciation histologique est lente, tel que le système nerveux.

« La notion du stade embryonnaire est fondamentale ; elle conditionne en fait la nature et la gravité des malformations. Bien que la nature de l'agent tératogène implique une certaine spécificité, c'est néanmoins le facteur temps qui est primordial pour la réalisation d'une anomalie déterminée ».

Ainsi, une malformation sera d'autant plus légère qu'elle sera plus tardive.

#### A) DU POINT DE VUE CLINIQUE.

— Les neuf mois de la grossesse sont répartis en deux stades différents et successifs :

- la vie embryonnaire, ou les trois premiers mois de la grossesse ;
- la vie fœtale, ou les six derniers mois de la grossesse.

On sépare les maladies congénitales des trois premiers mois, ou *embryopathies*, qui se caractérisent par la présence de malformations, de celles des mois suivants ou *fœtopathies*, qui présenteront des anomalies plus discrètes, sans atteindre cependant le degré de la malformation.

*Les embryopathies* présentent plusieurs possibilités : R. KEHL, dans son cours magistral à la Faculté de Médecine de Lyon (1962), déclarait :

- « Mort de l'œuf qui avorte. En France, 100 000 grossesses, chaque année, n'évoluent pas à cause d'une défectuosité ovulaire.
- Un monstre double pour 1 000 naissances.
- 2 % de malformations congénitales.
- 1 % de grossesses gémellaires ».

Les formes cliniques les plus fréquemment rencontrées peuvent s'établir de la façon suivante :

*Les jumeaux.* Leur fréquence est de 1 ‰. Ils sont de deux sortes : 70 ‰ sont bizygotiques et 30 ‰ sont monozygotiques.

La naissance de triplés, de quadruplés... est du même ordre. On considère que les jumeaux sont des « monstres doubles » qui ont bien réussi, des frères siamois qui se sont séparés.

*Les monstres doubles.* La plupart ne sont pas viables. On en distingue deux groupes :

— *Les monstres dits « à composants égaux »*, avec quatre modes d'accolement possibles :

- accolement par la paroi dorsale ou ventrale, on les désigne par le suffixe « page » ;
- accolement à la partie inférieure, suffixe « dyme » ;
- accolement à la partie supérieure, suffixe « delphe » ;
- les monstres en X, avec le suffixe « dyme-delphe ».

— *Les monstres dits « à composants inégaux »*,

- avec un composant normalement constitué et l'autre en masse organisée, on parle alors de « monstre parasite » ;
- si le deuxième composant est réduit à une petite masse tumorale, on parle de « tératome ».

### *Les monstres simples.*

On appelle anomalie du développement les individus qui présentent des malformations majeures ou mineures et qui sont viables ou non.

- Certaines malformations sont précoces et apparaissent lors de l'embryogénèse : il se produit alors un arrêt du développement de certaines régions *avant la fin du premier mois*. Leur manifestation est *topographique*.

Elles sont groupées sous le terme de *dysplasie*.

- D'autres concernent l'organogénèse ; elles s'installent dès le début de la cinquième semaine, elles sont plus tardives et portent sur des organes plus internes.

Leur classification par rapport à leur apparition en fonction du facteur temps a été étudiée par DUREUX (thèse de Médecine, Nancy, 1955).

*Les malformations topographiques.* Elles s'installent dès la fin de la deuxième semaine. Elles portent sur la tête, le tronc et les membres.

*Sur la tête ;* anophtalmie, cranioschisis, anencéphalie, encéphalocèle.

*Sur le tronc ;*

- individu non viable : ectrosomie, diplocardie ;
- individu viable : rachischisis, spina bifida aperta, acrocéphalo-syndactylie (syndrome d'Apert).

*Sur les membres ;* ce sont des malformations par défaut, par excès, par dédoublement ou par fusion, portant sur les différents segments. Ce sont les dysplasies segmentaires avec :

- soit des amputations majeures : amélie, ectromélie, phocomélie ;
- soit des anomalies localisées et osseuses : ectrodactylie, polydactylie, syndactylie, symélie...

### *Les malformations de l'organogénèse.*

Ces malformations vont porter sur l'évolution d'organes

spécialisés. Elles s'installent à partir de la cinquième semaine, mais après le quatrième mois, il semble ne plus s'en produire.

*Sur l'œil ; microphthalmie* avec colobome, puis sans colobome, *colobome total*, puis colobome palpébral, puis colobome irien,  
*cataracte centrale*, puis cataracte zonulaire.

*Sur les vésicules hémisphériques ;* microcéphalie et autres malformations encéphaliques.

*Sur la face ;* bec-de-lièvre et fissure palatine,  
dysostose mandibulo-faciale (syndrome de Franceschetti), malformations dentaires,  
dysostose crânio-faciale (syndrome de Crouzon).

*Sur le squelette ;* spina bifida occulta, avec, puis sans dysplasie médullaire ;  
dysplasies articulaires, certaines chondrodystrophies.

*Sur les phanères ;* ichtyose fœtale, certaines aplasies ou atrophies cutanées, hippocratisme digital.

*Sur le système cardio-vasculaire ;* les cardiopathies congénitales.

*Sur l'appareil digestif ;* la fistule œsophago-trachéale, l'atrésie œsophagienne, la sténose hypertrophique du pylore, les occlusions intestinales, le mégacôlon, les atrésies anorectales, les atrésies des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

Faisons une place à part à la hernie ombilicale et à la hernie diaphragmatique.

*Sur l'appareil respiratoire ;* ces affections ne sont pratiquement jamais familiales ; citons : les agénésies ou aplasies pulmonaires, les séquestrations, les lobes et poumons surnuméraires, les malformations bronchiques ou leurs anomalies de distribution.

*Sur l'appareil urinaire ;* on rencontre des ectopies, des agénésies, des fusions, des imperforations et des fistules.

*Sur les organes des sens ; citons la surdité-mutité.*

Faisons une place à part à l'arthrogrypose multiple congénitale, phénocopie possible.

Ces malformations sont le plus souvent associées, du fait que l'action tératogène intervient à un moment où plusieurs appareils se développent simultanément. Mais il y aura toujours prédominance d'un de ces appareils.

Ainsi, la notion de « calendrier embryologique » domine dans son ensemble la date d'apparition des embryopathies. Les études cliniques et expérimentales portant sur l'action de facteurs tératogènes au cours de l'embryogénèse confirme cette hypothèse. Le facteur temps revêt donc une importance déterminante.

Le mécanisme primordial relatif à l'apparition de ces malformations serait dû à l'absence d'inductions ou à l'absence de croissance différentielle. L'action des facteurs tératogènes correspondrait à une destruction plus ou moins localisée du territoire considéré et ce, par l'intermédiaire soit de troubles vasculaires, soit de lésions inflammatoires ou soit de lésions dégénératives.

Les études de ANCEL et WOLFF (Strasbourg, 1935 à 1950), ont jeté un jour nouveau sur ce mécanisme d'action des facteurs tératogènes. En utilisant des faisceaux punctiformes de rayons X ou de rayons ultra-violets, ils ont pu reproduire toutes les malformations spontanées.

Ils ont ainsi créé la tératogénèse expérimentale et sont arrivés à cette conclusion que les différents territoires et même les tissus se développent indépendamment les uns des autres. De plus, ils ont remarqué que chaque fois qu'ils détruisaient un territoire nécessaire à une fusion, il se produisait une réunion sans intermédiaire des parties latérales.

II. — *Les fœtopathies.* Elles diffèrent peu des maladies de l'adulte.

— Elles peuvent être liées :

- soit à des facteurs mécaniques, par exemple conditions de nidation ou nidation ectopique ;

- soit à des facteurs sanguins : incompatibilité sanguine entre la mère et le fœtus ;
- soit à des facteurs circulatoires ou métaboliques : le fœtus peut présenter des encéphalopathies fœtales par anoxie ;
- soit à des facteurs infectieux : syphilis, toxoplasmose, maladie des inclusions cytomégaliques.

## B) DU POINT DE VUE ANALYTIQUE.

Dans le but d'avoir une observation aussi complète que possible, en regard de la gestation considérée, nous allons essayer de grouper sous des rubriques différentes tous les facteurs susceptibles d'intervenir et nous proposons la classification suivante :

- maladies de la mère préexistant à l'état de gestation ;
- influence des facteurs exogènes sur l'état de gestation ;
- maladies de la mère en cours de gestation ;
  - maladies non particulières à l'état de gestation ;
  - maladies ou accidents survenus du côté de l'utérus, de ses annexes, de l'œuf et du fœtus,
  - les maladies spéciales à l'état de gestation, ou dysgravidies.

### α 1<sup>o</sup> *Maladies de la mère préexistant à l'état de gestation.*

La connaissance de tout état pathologique antérieur chez la gestante est intéressante à bien des points de vue :

- d'une part, dans l'établissement du pronostic gravido-fœtal ;
- d'autre part, dans l'évaluation de l'état général ou local où l'embryon aura à se développer et du risque embryo-pathologique éventuel qu'il pourra encourir.

C'est surtout dans l'optique de ce dernier aspect que nous orienterons notre étude.

La clinique d'Obstétrique envisage en priorité les affections qui posent des problèmes délicats, ce sont :

- le diabète ;
- les cardiopathies sévères ;
- les néphrites chroniques et hypertensions solitaires ;
- la tuberculose pulmonaire.

*Le diabète* retiendra particulièrement notre attention, car il peut être reconnu comme une étiologie formelle d'anomalies fœtales. Il en est de même pour l'état pré-diabétique, ce qui tendrait à prouver que les accidents embryonnaires seraient dus à d'autres perturbations métaboliques qu'à celles de l'hyperglycémie (HOET et Coll., 1960).

Les auteurs s'accordent à reconnaître que le pourcentage des anomalies augmente notablement : 4,9 % pour SINDRAM (1955), 6 % pour HAGBARD (1961) ; CARDELL, en 1953, écrivait que ce pourcentage pouvait même atteindre les chiffres de 20 à 25 %. Les anomalies observées portent sur le cœur, le système nerveux et l'appareil oculaire (HIEKKALA et KOSKENOJA, 1961).

HOET, en 1960, a observé que la thérapeutique anti-diabétique améliorait les pronostics et abaisserait la fréquence des anomalies.

*Les cardiopathies sévères*, outre le risque qu'elles font courir à la gestante, peuvent représenter un éventuel facteur latent d'anomalie fœtale. En effet, nous l'avons reconnu dans la nomenclature étiologique des génopathies, certes dans une faible proportion, mais comme une éventualité possible.

*Les néphrites chroniques et hypertensions solitaires*, leur mécanisme d'action serait indirect et serait à retenir dans le sens des troubles métaboliques et humoraux qu'elles entraînent. En effet, nous constaterons dans le chapitre suivant que ces troubles peuvent se traduire par l'éclosion d'anomalies fœtales. En 1947, MURPHY a observé que dans le cas de certains troubles rénaux, le pourcentage des malformations devenait double à celui relevé normalement.

Observation identique de DE WATTEVILLE (1950), dans les toxicoses et les pré-toxicoses.

*La tuberculose pulmonaire* doit être elle aussi retenue parce qu'elle est responsable d'avortements, d'accouchements prématurés, ou de naissances d'enfants malingres qui dépérissent.

Mais à ces quatre entités pathologiques, nous ajouterons les éléments suivants, qui sont susceptibles de faire courir quelques risques à l'embryon. La majorité d'entre eux vont se retrouver dans le chapitre traitant de l'influence des facteurs exogènes sur l'état de gestation, soit de par leur existence propre, soit de par l'intrication thérapeutique qu'elles peuvent imposer.

C'est tout le chapitre de la pathologie de la grossesse, où nous trouvons :

- la syphilis, qui n'est responsable en fait que de quelques altérations squelettiques (LACOMME, 1956) ;
- le paludisme, responsable d'avortements ou d'accidents thérapeutiques ;
- l'alcoolisme, bien ne provoquant pas d'embryopathies vraies, il y a toutefois lieu de remarquer la grande fréquence de la prématurité, de la mortalité infantile et des tares neuro-psychiques (CHRISTIAENS, 1960) ;
- les affections du système nerveux et épilepsie ;
- les troubles sanguins graves, en particulier les anémies ;
- les troubles métaboliques et les troubles ioniques ;
- les déséquilibres endocriniens ;
- les insuffisances hépatiques graves ;
- les carences vitaminiques ;
- les troubles dermatologiques ;
- les accidents infectieux graves, microbiens, viraux ou parasitaires ;
- une toxicomanie éventuelle ;

- une tumeur grave, surtout si cette dernière est en cours de traitement ;
- les interventions chirurgicales diverses ;
- un traumatisme psychique, ce qui n'a jamais été prouvé, mais dont le rôle serait possible.

Nous n'avons fait que citer les principales têtes de chapitres relatives à cette rubrique, mais il est indispensable de les avoir toujours présentes à l'esprit. Et ce, d'autant plus que tout essai de reconstitution de l'histoire clinique de la gestante n'a d'autre but que de dégager éventuellement un facteur inhabituel susceptible d'être en relation avec la malformation considérée, dans le cas où une étiologie génétique formelle ou probable est pratiquement exclue.

Dans le même ordre d'idée, nous ne pouvons méconnaître les affections locales. Si elles existent, elles peuvent entraîner des répercussions plus ou moins fâcheuses quant à l'évolution ou au résultat de la gestation, et ce, malgré un équilibre endocrinien gravidique correct. Citons :

- les malformations du bassin ;
- les kystes de l'ovaire, tumeur génitale, fibrome ;
- les endométrites, les annexites, les urétrites, en précisant leur étiologie ;
- les malformations utérines, les malpositions utérines ;
- la stérilité prolongée, l'irrégularité notable des règles ;
- les fausses couches spontanées, la *geu*, les môles antérieures ;
- les interventions chirurgicales locales.

L'importance du milieu utérin est manifeste ; il conditionne en partie la croissance de l'embryon :

- SUTER et WICHSER (1948) ont noté que la gestation hors de l'utérus ou les grossesses extra-utérines s'accompagnaient d'une augmentation du pourcentage d'anomalies fœtales.

- GREENHILL (1939) constate que les anomalies seraient plus fréquentes dans les cas de placenta praevia. Il y a donc influence de la position du placenta.
- BAKER et Coll. (1953) pensent que les modifications mêmes de la cavité de l'utérus ne seraient pas entièrement sans action.
- CARTER (1950) estime que des relations précises existent entre l'état de la muqueuse utérine et l'évolution fœtale. En effet, la constatation d'hémorragie en cours de grossesse, signe d'altération de la muqueuse ou d'insertion placentaire inhabituelle, s'accompagne de troubles du développement fœtal. Et LANDTMAN (1948) constate que ces hémorragies de la gestation se rencontrent plus souvent chez les mères ayant donné naissance à des enfants anormaux.
- MURPHY (1947) note qu'une femme qui a présenté une stérilité prolongée a plus de chances de donner naissance à un enfant malformé qu'une femme normale.
- HEGNAUER (1951) remarque que la fonction de la muqueuse utérine s'altère avec l'âge. Des observations cliniques montrent, et l'établissement de pourcentages d'anomalies fœtales prouve que l'âge des parents peut jouer un rôle sensible. En effet, l'extrême jeunesse de la mère, ou son âge avancé, augmente notablement les risques de malformations, soit par immaturation ou altération de la muqueuse utérine, soit par augmentation des aberrations chromosomiques chez la mère âgée. Dans ce dernier cas, l'augmentation du pourcentage des malformations est nette, surtout pour le mongolisme d'une part, l'hydrocéphalie et l'anencéphalie d'autre part.

Notons encore que nombreuses observations cliniques tendraient à faire jouer un rôle au niveau social, aux variations saisonnières et aux variations géographiques (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

En conclusion de ce paragraphe, nous pouvons remarquer que, « si les facteurs exogènes agissent en général directement sur l'embryon, comme le prouve l'ensemble des faits, dans certains cas, ce sont des modifications de la muqueuse utérine qui peuvent être responsables d'un développement anormal » (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962) l'état antérieur général ou local de la mère peut ne pas être étranger à l'éclosion d'une malformation, mais encore faudra-t-il en faire la preuve, à l'exclusion de toute autre intervention.

β) *Influence des facteurs exogènes sur l'état de gestation.*

Rappelons que les facteurs exogènes constituent ce qu'il a été convenu d'appeler « les causes métagénétiques ». En effet, ces causes ne sont mises en œuvre qu'après la fécondation.

A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS ont récemment fait une mise au point précise dans leur article « Malformations congénitales, rôle des facteurs exogènes » et ils écrivent : « Les malformations congénitales ne sont pas toutes inscrites dans le patrimoine héréditaire, un nombre élevé relève de diverses causes environnantes ».

Tout en restant dans le cadre le plus proche possible de la clinique humaine, nous allons essayer d'en extraire les éléments fondamentaux et les références correspondantes. Ces éléments sont à rechercher plus par l'interrogatoire que par l'examen de la mère. De toute façon, il y a souvent concordance étroite. C'est la raison pour laquelle nous avons estimé utile de citer antérieurement les éléments cliniques qui doivent en priorité retenir l'attention.

Ces causes exogènes sont multiples ; il est indispensable d'en dresser une liste sommaire ; parfois elles passent inaperçues ; aussi, devant toute constatation d'anomalie fœtale, il faudra en faire une recherche minutieuse. Les dangers d'interprétation persisteront, la prudence sera seule conseillère. Ces facteurs exogènes ont été classés :

- en facteurs physiques ;
- carences ;
- infections ;
- agents chimiques.

Le rôle des facteurs locaux et généraux a été inventorié précédemment.

a) *Les facteurs physiques.*

*Les radiations ionisantes.*

Les travaux de HICKS (1954) relatifs à l'action des rayons X, sont au premier plan. Quelle que soit la période d'irradiation intempestive, il a toujours constaté l'éclosion d'anomalies fœtales correspondantes : anencéphalie, anomalies oculaires, fissures palatines, anomalie des membres et anomalie d'organes en période de différenciation histologique. Néanmoins, « si le danger des examens radiographiques et surtout radioscopiques chez la femme enceinte ne doit pas être sous-estimé, il est cependant entendu que le risque encouru est insuffisant pour faire rejeter des explorations parfaitement justifiées ». (P. MAGNIN, cité par J.-M. ROBERT, 1962.)

La radiothérapie (RUGH et GRUPP, 1960), la bombe au Cobalt (CHANG et Coll., 1958) et l'intervention des corps radioactifs (SIKOV et Coll., 1958) sont aussi capables de provoquer des malformations.

Les bombardements atomiques confirment cette nocivité des radiations ionisantes sur l'embryon. Les études faites à Hiroshima sont formelles.

L'administration d'iode radioactif, pour les mêmes raisons, est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte.

*L'influence thermique.*

L'hypothermie (SMITH, 1957) et l'hyperthermie (Mac FARLANE et Coll., 1957) sont à l'origine chez l'animal de résorptions fœtales et d'éclosions de malformations diverses, le pourcentage des accidents dans le premier cas restant de loin supérieur à celui du second cas.

Une fièvre non spécifique, ou le chauffage direct de l'utérus, se seraient aussi révélés tératogènes, chez l'animal.

— *Les radiations ultraviolettes et les ultra-sons* seraient aussi des facteurs responsables d'anomalies fœtales, mais les observations en clinique humaine sont inexistantes.

On a cru longtemps à l'influence mécanique des *brides amniotiques*, mais actuellement, on considère que cette influence est de plus en plus improbable.

#### *L'anoxie.*

Par insuffisance de l'hématose, par anémie, par troubles circulatoires placentaires, elle ne paraît pas être un facteur indiscutable, malgré les très nombreuses observations expérimentales. Il faut néanmoins citer que les malformations cardiaques seraient quatre à cinq fois plus fréquentes chez les populations vivant sur les hauts plateaux du Pérou.

En revanche, les intoxications chroniques ou aiguës à l'oxyde de carbone seraient plus démonstratives. BEAU et Coll., (1956) et POLLACK (1959) ont signalé, en clinique humaine, des anomalies consécutives à des intoxications aiguës par l'oxyde de carbone. Des travaux récents auraient reconnu et retrouvé toute la chronologie des anomalies fœtales à l'occasion d'intoxication aiguë à l'oxyde de carbone à des périodes différentes de la gestation.

#### b) *Les carences.*

Classées sous le générique de « déficiences nutritionnelles », il faut distinguer les carences vitaminiques des carences métaboliques. Dans chacun de ces groupes, leur importance en tant que facteurs carentiels est inégale vis-à-vis de leur responsabilité dans l'éclosion d'anomalies fœtales.

##### *Les carences vitaminiques.*

Un bon équilibre vitaminique semble indispensable au déroulement normal d'une grossesse. D'ailleurs, certains agents chimiques interviendraient par le fait qu'ils se comportent comme des anti-vitamines. Certaines vitamines ne sont pas tératogènes, mais elles peuvent entraîner des retards du développement. Ce serait le cas des carences en nicotamide, en thiamine et en acide ascorbique. Cependant, PINSKY et FRASER (1959 et 1960) auraient obtenu des malformations en utilisant un antagoniste de la nicotamide.

Les carences en biotine, en pyridoxine et en vitamine K,

ne seraient responsables que d'accidents secondaires, sans entraîner l'apparition de malformations.

Par contre, les carences en vitamine A, en vitamine E ou  $\alpha$ -tocophérol, en vitamine B2 ou riboflavine, en vitamine B5 ou acide pantothénique et en acide folique seraient responsables d'une action tératogène certaine :

*Carence en vitamine A*, responsable en clinique de kératinisation épithéliale, de sensibilité particulière aux infections intercurrentes et de troubles de la croissance, se traduit tant du point de vue expérimental (WILSON et WARKANY, 1948), que du point de vue clinique (SARMA, 1959), par l'éclosion de malformations rénales, génitales et cardio-aortiques. HOET (1956) estime que les femmes diabétiques qui donnent naissance à des enfants anormaux présenteraient une déficience en vitamine A.

*Carence en vitamine E*. Mise à part son rôle important sur la spermatogénèse et sur la fécondation, sa carence se traduit par des troubles trophiques sur les muscles et sur les cordons postérieur et antérieur de la moelle. Son indication thérapeutique, en association avec la progestérone, est indispensable dans toute menace d'avortement ou d'avortements répétés.

Sa carence infraclinique, outre les risques antérieurs qu'elle fait courir à la gestation, serait responsable de l'éclosion d'anomalies fœtales. Les observations cliniques manquent, mais les résultats expérimentaux sont formels : hydrocéphalies, hernies ombilicales, becs-de-lièvre, ectocardies, et syndactilies (CHENG et Coll., 1957).

*Carence en vitamine B2*. Son rôle physiologique est établi sur sa fonction enzymatique. Du point de vue expérimental, elle serait responsable, chez l'embryon d'anomalies de la face, des membres et du squelette (GIROUD et BOISSELOT, 1947 ; BOLOGNA et PICCIONI, 1950).

L'intervention de la galactoflavine, considérée comme une anti-vitamine B2, au cours de la gestation (NELSON et Coll., 1956), se traduit par l'éclosion d'anomalies diverses portant sur le système nerveux, le cœur et le rein.

*Carence en vitamine B5*, responsable de troubles des phanères et de troubles nerveux végétatifs, détermine en cours de gestation des anomalies fœtales : exencéphalies, anophtalmies et urohydronéphroses associées à des malformations cardiaques (ROUX, 1961). A ces malformations, GIROUD et Coll (1955), constatent en plus des anomalies des membres et du squelette.

L'utilisation de la pantoyltaurine ou d'autres substances considérées comme des antagonistes de la vitamine B5 déclenche l'éclosion de nombreuses anomalies fœtales portant sur les différents systèmes (ZUNIN et BORRONE, 1954 ; NELSON et Coll., 1957 ; CHRISTY et Coll., 1959).

*Carence en acide folique*. Du point de vue physiologique, l'acide folique intervient dans la maturation des acides nucléiques, sa carence se traduit par des troubles divers et, en particulier par des troubles sanguins. Les observations expérimentales sont nombreuses et les anomalies relevées portant sur la face, les yeux, ou se présentent par des cœlosomies et des ectocardies (GIROUD et LEFEBVRES, 1951).

L'utilisation de l'anti-vitamine est très riche en observations : les malformations sont diverses et multiples (NELSON et Coll., 1952 ; TUCHMANN-DUPLESSIS et LEFEBVRES, 1957 ; TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT, 1957). En clinique humaine, les observations relevées sont très évocatrices, en particulier dans l'utilisation de l'aminoptérine dans un but abortif (THIERSCH, 1952 ; MELTZER, 1956 ; WARKANY et Coll., 1959). Les nouveau-nés décrits, présentent tous des anomalies importantes : hydrocéphalie, anencéphalie, craniosynostose, malformations de la face et pied-bot.

*Carence en vitamine B12*. Son intrication physiologique avec l'acide folique n'a pas permis de lui donner une intervention tératogène nette. Néanmoins, O'DELL et Coll., (1951) à l'occasion de régimes carencés en vitamine B12 chez l'animal, ont constaté l'éclosion d'hydrocéphalies.

### *Les carences métaboliques.*

Leur importance n'a rien de comparable à celle des carences vitaminiques :

— Les restrictions totales présentent, en fait, des résultats inconstants. Les études statistiques ne sont pas concordantes.

— L'insuffisance en glucides, en lipides et en protéines n'aurait pas une action tératogène vraie en tant que facteur distinctif, mais leur intrication possible avec d'autres facteurs carenciels dus à des désordres métaboliques, humoraux ou enzymatiques, pourrait alors les faire correspondre à l'éclosion de malformations fœtales.

— Les déficiences minérales ne sont en fait, que des manifestations symptomatiques d'affections plus graves, leur action propre quant à l'éclosion de malformations fœtales semble encore mal inventoriée. La carence en fluor correspondrait à des altérations des dents. La carence en manganèse aurait des répercussions sur le développement de l'oreille et du système nerveux (HURLEY, 1960).

— La carence en iode, si elle n'a pas une action tératogène propre, correspondrait cependant à une augmentation notable du pourcentage des malformations. Les nouveau-nés présentent des thyroïdes hypertrophiées avec crétinisme, surdité, défauts du langage et parfois même des anomalies plus graves : hydrocéphalie, anomalies oculaires, anomalies urogénitales et pieds-bots. Cette déficience en iode correspond à certaines localisations géographiques où de nombreuses observations cliniques ont pu être collationnées (EGGENBERGER, 1928 ; POLMAN, 1947 et PASMA, 1948).

— Notons que l'administration de thyroxine chez des animaux carencés en iode en cours de gestation correspond à une diminution notable des anomalies fœtales (WOOLLAM et MILLEN, 1960).

En conclusion de cette étude des facteurs carenciels, notons l'influence indiscutable de certaines carences vitaminiques.

Ces carences peuvent être d'origines diverses, soit par déficit d'apport, soit par non absorption *in situ*, soit par perturbations de leur synthèse ou soit par des perturbations de leur métabolisme relevant de causes hétérogènes, exo ou endogène.

L'action tératogène serait pratiquement limitée aux carences vitaminiques A, E, B2, pantothénique et folique, folique surtout en clinique humaine, alors que les autres n'auraient pas d'action en tant que facteur exclusif. En effet, on admet par exemple que la carence en iode favorise la manifestation de malformations ayant une base génétique (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS), d'où la notion de rôle présomptif de certains facteurs d'évaluation délicate et à répercussion discursive.

### c) *Les infections.*

Les réactions immunologiques de l'embryon sont inexistantes.

Sur le plan expérimental, peu d'agents infectieux se sont révélés tératogènes (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS).

Sur le plan clinique :

— *La rubéole* déclenche des embryopathies très importantes de par leur gravité : anomalies de l'œil, de l'oreille interne et malformations cardiaques. LACOMME (1954) a décrit des lésions de l'encéphale avec microcéphalie.

Les malformations relevées sont manifestes et dépendent du « calendrier embryologique ». LAMY et SEROR (1956), apprécient les résultats statistiques de leur enquête conduite auprès des mères ayant contracté la rubéole à des périodes différentes de leur gestation : 95 % de malformations si les mères contractent la rubéole de la première à la septième semaine et seulement 20 % si la maladie se déclare de la neuvième à la vingtième semaine.

MICHAELS et MELLIN (1960) relèvent les pourcentages suivants : 47 % si la mère est atteinte dans les quatre premières semaines, 22 % si la rubéole s'installe entre la cinquième et la huitième semaine et 7 % entre la neuvième

et la douzième semaine. De plus, ils constatent que le pourcentage serait fonction de la gravité de l'épidémie.

Plusieurs autres affections virales : oreillons, rougeole, varicelle, grippe, zona et l'ictère infectieux, seraient susceptibles de déterminer l'éclosion d'anomalies fœtales (KAYE et Coll., 1953). Il en serait de même pour l'influenza (DOLL et Coll., 1960 ; SAXEN, 1960). Actuellement, le virus de la poliomyélite serait lui aussi suspecté.

Rattachons à ce chapitre la maladie « des inclusions cytomégamiques » et l'herpès, qui se présentent généralement sous la forme de fœtopathies virales, donc en principe, sans influence tératogène.

— *Les agents infectieux bactériens* comme la fièvre typhoïde feraient courir un risque plus grand à la gestation : avortement et prématurité, qu'au développement fœtal.

— *Les agents parasitaires et mycotiques.* En principe, seule la toxoplasmose ferait courir un risque grave : microcéphalies avec calcification intracérébrale ou hydrocéphalies, auxquelles se surajoutent des manifestations oculaires : microphthalmies, strabisme, mouvements pendulaires et surtout chorio-rétinite, et des atteintes multiviscérales (LELONG, 1959). La toxoplasmose se manifeste souvent sous une forme inapparente, uniquement décelée par des tests spécifiques. Elle fait courir un risque certain surtout si elle apparaît en début de gestation.

Rappelons que la syphilis et le paludisme se présentent plus sous la forme de fœtopathies que d'agents tératogènes éventuels.

En conclusion, les agents viraux et la toxoplasmose sont susceptibles de provoquer une embryopathie dysplasique, et ce avec un risque d'autant plus grand que l'atteinte est plus précoce.

#### d) *Les agents chimiques.*

Leur action correspond à trois éventualités possibles et il s'agit alors soit d'une véritable intoxication, soit d'une sensibilité particulière ou soit d'un trouble métabolique d'une

substance essentielle provoquée par le médicament (P. CHAS-SAGNE et P. LECHAT, 1962).

*Les agents responsables d'intoxication.*

- Le plomb serait responsable d'accidents graves, avec éclosion d'anomalies fœtales. Les observations sont expérimentales.
- Le mercure est responsable d'avortements et aussi, d'anomalies du système nerveux (MURAKAMI et Coll., 1954), sur le plan expérimental. En outre, il entre dans la composition de corps utilisés comme anti-conceptionnels, d'où son danger en clinique humaine.
- La nicotine favoriserait l'avortement, les résorptions fœtales et les malformations squelettiques. Les observations cliniques font défaut (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).
- Le venin d'abeille se présente comme un facteur tératogène. En effet, SCHNEEGANS et Coll. (1960), publient le cas d'une femme soumise à son action au cours du troisième mois de sa grossesse et qui eut un enfant d'aspect mongoloïde, avec hypoplasie des membres et malformation cardiaque. Vérification expérimentale probante.
- La quinine, utilisée en doses massives dans un but abortif au cours du deuxième ou troisième mois de la grossesse, a été reconnue responsable de surdité congénitale ou de dysplasies crâniennes, avec arriération (FORBES, 1951 ; F. VON BRUCKE, 1958).
- La quinacrine serait responsable d'avortements sur le plan expérimental (ROTHSCHILD et LÉVY, 1950).
- Les antibiotiques : la streptomycinothérapie intense de la mère pendant la grossesse serait responsable de quelques cas de surdité congénitale. Pour tous les autres antibiotiques, l'ensemble des observations expérimentales et cliniques permet de penser qu'ils ne perturbent pas le développement fœtal (FILIPPI et MELA, 1957 ; LENZ et Coll., 1944 ; LACHLAN et

BROWNE, 1947). Tout au plus a-t-on observé quelques cas d'avortements ou de prématurités (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

- L'aspirine à très fortes doses provoquerait l'éclosion de malformations chez l'animal (WARKANY et Coll., 1959).
- Les médications hyperthermisantes sont susceptibles de provoquer la mort de l'embryon (DUCHESNAY, 1954).
- Les antipyrétiques, dérivés soit de la pyralozone, de l'aniline ou de l'acide cinchoninique, sont susceptibles d'entraîner de graves troubles du métabolisme maternel, d'où leur danger.
- Certains alcaloïdes seraient tératogènes (ANCEL, 1960), mais les observations cliniques et expérimentales font défaut.
- La caféine aurait déterminé quelques malformations (NISHIMURA et NAKAI, 1960).
- Les opiacés, s'ils sont en général bien tolérés par la femme enceinte, font courir quelques risques à l'embryon ou au fœtus. Mise à part l'expulsion avant terme, on a signalé des troubles nerveux dits « de sevrage » chez le nouveau-né et parfois même un certain degré de débilité.
- Un antiémétique, dérivé de la théophylline, aurait donné des accidents chez l'animal.
- Le chlorure d'ammonium et l'acétazolamide peuvent provoquer des troubles électrolytiques et déterminer des incidents mineurs chez l'embryon (CHASSAGNE et Coll., 1960).
- L'ergot de seigle et l'ergotamine n'ont pas provoqué l'éclosion de malformations chez l'animal lorsqu'ils sont administrés en début de gestation (TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT, 1962).
- Les dérivés arsénicaux seraient responsables de plu-

- sieurs cas d'avortement (GOUGEROT, cité par G. DUCHESNAY, 1954).
- Certains anti-helminthiques, comme le semen-contra, la santonine, l'essence de chénopodium et l'acide filicique seraient dangereux par les risques d'intoxication générale qu'ils font courir à la mère. Les observations, quant à leur rôle tératogène éventuel, font défaut (G. DUCHESNAY, 1954). Il en serait de même pour la pelletierine et le thymol.
  - Le bleu de trypan (colorant diazoïque) serait responsable d'effets tératogènes chez l'animal. DUHAMEL (1959), dans le même ordre d'idée, a décrit en clinique le « syndrome de régression caudale ».
  - L'abus des laxatifs ou purgatifs peut déterminer des syndromes de carences ionique ou vitaminique, portant en particulier sur la vitamine B2. Or, nous connaissons le risque que fait courir la carence en vitamine B2. Relevons en particulier, les rôles néfastes de la phénolphthaléine et du calomel (RICHARD et Coll., 1952, cité par DUCHESNAY).
  - L'hexaméthylène-tétramine est dangereux, parce qu'il risque de provoquer une expulsion prématurée du fœtus (G. DUCHESNAY, 1954).
  - Les sulfamides, considérés comme inoffensifs pour l'embryon, seraient cependant responsables de psycho-embryopathies (DUCHESNAY, 1954). LEFEBVRE et MERLE, cités par DUCHESNAY (1954), rapportent un cas de cataracte congénitale chez un embryon atteint par ailleurs de microcéphalie et d'arriération mentale. GIROUD et MARTINET auraient provoqué expérimentalement des résorptions fœtales.
  - Rappelons les rôles toxiques de l'apiol, de la rue, de la sabine et des insecticides dans l'installation d'intoxication grave chez la mère (DUCHESNAY, 1954). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de description ou d'observations quant à leurs rôles éventuels dans l'éclosion de malformations. Pour les

mêmes raisons, il faudrait éventuellement rechercher toutes les causes d'intoxication possibles, professionnelles ou accidentelles (les métaux lourds, certains dérivés halogénés, les hydrocarbures et leurs dérivés, le benzol et ses dérivés, les colorants...).

En conclusion, nous avons essayé de réunir dans ce paragraphe les principaux agents toxiques connus vis-à-vis de la grossesse ; la liste est loin d'être complète, aussi espérons-nous qu'il n'y ait pas de trop graves oublis. Nous avons pensé que leur intervention en cours de gestation devait être un facteur retenu dans la mesure où ils font courir un risque grave, sans être formellement tératogènes pour autant dans la majorité des cas.

*Existence d'une sensibilité particulière de l'embryon vis-à-vis de certaines thérapeutiques.*

Nous essayons de retenir :

- l'influence des hormones qui se répercute tant sur le développement morphogénétique que sur les phénomènes métaboliques ;
- l'influence de certains facteurs vitaminiques ;
- l'influence du traitement anticoagulant.

*Les hormones cortico-surréaliennes.*

Du point de vue expérimental, les observations sont nombreuses ; la cortisone détermine des avortements, des résorptions fœtales, des anomalies du développement. La sensibilité à la cortisone n'est pas générale ; elle semble varier avec l'espèce (GIROUD et TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

Chez la souris, un traitement tardif à la cortisone serait tératogène (FRASER et Coll., 1951-1953). Chez le rat, aucune malformation n'est observée (COURRIER et Coll., 1951 ; EVANS et CLINGEN, 1953).

D'autres observations constatent une diminution de viabilité des nouveau-nés, avec l'hydrocortisone (GUNBERG, 1956).

L'hormone corticotrope déclencherait les mêmes anomalies qu'avec la cortisone chez la souris (FRASER et Coll., 1954 ; INGALIS et Coll., 1957). L'influence nocive de l'hormone corticotrope sur la gestation pose le problème du stress et des trauma psychiques. ARVAY, NAGY et BAZAS (1961) l'ont remarqué expérimentalement, après excitation sensorielle. En clinique humaine, STOTT (1958) et NORRIS, 1960) ont essayé d'étudier cette hypothèse ; ils n'ont retenu que sa possibilité.

— Sur le plan clinique :

BRET (1955) observe des morts fœtales après corticothérapie.

WELLS (1953) relève chez le nouveau-né d'une femme traitée à la cortisone de la septième à la douzième semaine à des doses journalières de 50 mg, une coarctation de l'aorte, un pied-bot, une ectopie testiculaire.

HARRIS et ROSS (1956) ont constaté une fissure palatine chez le nouveau-né d'une femme traitée avec 100 mg de cortisone *per os*, au stade où se forme le palais.

GUEGUEN (1962) rapporte le cas de 33 mères ayant reçu un traitement cortisonique pendant leur grossesse ; ces 33 enfants sont tous nés vivants et sans malformation congénitale apparente. Mais la posologie fut toujours faible, aussi se pose-t-il la question de savoir ce qui se serait passé si les posologies avaient été plus élevées.

On peut donc dire qu'actuellement la signification des accidents expérimentaux, ou les accidents des quelques cas cliniques observés, est difficile à élucider et la réponse donnée n'est pas précise.

#### *Les hormones sexuelles.*

Leur action différenciatrice sur l'appareil génital est bien connue depuis les travaux de RAYNAUD et de JOST chez les mammifères. Rappelons qu'en l'absence de toute hormone, ce sont les ébauches femelles qui se développent et les structures mâles qui régressent.

### *L'hormone mâle.*

Les observations expérimentales d'imprégnation hormonale mâle tendent à prouver que chez l'embryon femelle, il se développe une atrophie des canaux mullériens et en revanche, une stimulation des conduits génitaux mâles (VAN WAGENEN et Coll., 1943).

En clinique, ZANDER et MULLER (1953) ; HOFFMANN et Coll. (1955) ; BATES (1957) et JOST (1961) observent, après imprégnation hormonale mâle, une masculinisation des fillettes, réalisant un syndrome extérieur de pseudo-hermaphrodisme. Et ce avec d'autant plus d'évidence, que les mères de ces fillettes avaient été traitées par des endrogènes à des périodes tardives de leur gestation.

BRENTNALL (1945) rapproche l'influence des tumeurs virilisantes de la femme.

### *Les œstrogènes.*

Eclosion de quelques anomalies des paupières et des fentes du palais, après traitement au benzoate d'œstradiol chez la souris (RAYNAUD, 1960 ; NISHIHARA, 1958).

Intersexualité chez le rat (GREENE et Coll., 1939).

Malgré l'utilisation large de ces hormones en clinique humaine dans les cas de traitement des avortements habituels selon la méthode de SMITH, seuls trois cas de malformation sont signalés par UHLIG (1959) et quatre cas paradoxaux de masculinisation par BONGIOVANNI et Coll. (1959).

### *Progestérone et progestatifs.*

WILKINS (1957) rapporte les cas de 6 observations de femmes traitées pendant leur gestation par de la progestérone : les fillettes présentaient une hypertrophie du clitoris, avec fusion des grandes lèvres.

REILLY et Coll. (1958) décrivent des cas de pseudo-hermaphrodisme. De même, HAYLES et NOLAN (1958). Ces auteurs proposent l'action d'impuretés androgènes contenues dans les produits employés et constatent de plus que le pourcentage des anomalies génitales relevées

est proportionnel aux doses injectées. Cette hypothèse est confirmée par les travaux récents de GRUNBACH et DUCHARME (1960) et DUMONT (1960).

### *L'hormone thyroïdienne.*

Son influence est diversement appréciée.

- La thyroïdectomie chez l'animal correspondrait à l'éclosion de malformations en particulier de l'œil (LANGMAN et Coll., 1955).
- La destruction de la thyroïde de la mère par l'iode radio-actif, ou de même l'hypothyroïdie, favoriserait certains troubles du développement et notamment du crétinisme, avec hypertrophie thyroïdienne chez le nouveau-né (KREMENTZ et Coll., 1957).
- Rappelons le rôle de la carence en iode.
- Insistons sur la survenue de goitre ou d'hypothyroïdie transitoire chez les nouveau-nés de mères traitées au propyl-thiouracile (P. CHASSAGNE et P. LECHAT, 1962). Donc rôle néfaste des anti-thyroïdiens de synthèse.
- L'hyperthyroïdie perturbe la gestation, mais ne provoque pas d'anomalies, si ce n'est parfois l'éclosion de cataracte (GIROUD et MARTINET, 1954).
- Pour HOET et Coll. (1960), les dysfonctionnements thyroïdiens peuvent être impliqués dans la génèse des malformations.

### *Les hormones hypophysaires.*

- Chez la souris, l'injection d'hormones anté-hypophysaires correspond à une augmentation de la fréquence des fentes du palais dans les lignées qui présenteraient spontanément cette anomalie (STEINIGER, 1940).
- Les préparations de post-hypophyse sont susceptibles de provoquer expérimentalement des accidents d'amputation des membres ou de nécrose des extrémités (JOST, 1951).

- Les observations cliniques font défaut, d'autant que les enfants nés de mères acromégales ne présentent aucun stigmate de gigantisme.

*L'influence de certains facteurs vitaminiques.*

- La vitamine A à hautes doses s'est révélée tératogène : anencéphalie, anophtalmie, microphthalmie, fentes du palais et uro-hydronéphroses (COHLAN, 1953 ; GIROUD et MARTINET, 1955). Le type de ces malformations dépend du stade où s'effectue le traitement, et l'on retrouve ainsi la notion du facteur temps. MARIE et Coll. (1955), ont observé des cas d'hydrocéphalie en clinique humaine.
- La vitamine D, par son action calcifiante, détermine des raccourcissements des os longs (YUKIOKA et Coll., 1959). On retrouverait des lésions d'ostéoporose chez les animaux nouveau-nés de la seconde génération.

*L'influence de l'administration d'anticoagulants du type dicoumarine et phényl-indane-dione chez la mère déclencherait des accidents hémorragiques sévères chez le fœtus, les autres risques sont mal évalués (TOURNAY, 1951 ; JOSEPH et Coll., 1960 ; BOCQUET, 1961).*

En conclusion, il semble résulter de l'étude de ces facteurs, auxquels l'embryon est particulièrement sensible, qu'ils présenteraient plus un rôle adjuvant qu'un rôle propre dans l'éclosion d'anomalies fœtales. Rôle adjuvant soit en sensibilisant l'organisme embryonnaire à l'intervention d'autres facteurs, soit en favorisant l'éclosion de malformations sur des terrains dits de prédisposition.

*Les médications déterminant un trouble métabolique grave d'une substance essentielle.*

L'insuline déclencherait chez la souris l'apparition de malformations (SMITHBERG et Coll., 1956). De même chez le lapin (BRINDSMADÉ, 1957). Mais la signification de son action n'est pas précise.

En clinique humaine, WICKES (1954) signale la possibilité d'avortements ou de débilité associée à quelques anomalies.

SOBEL (1960) observe que sur 17 femmes traitées à l'insuline, il en a résulté 4 cas de mort du fœtus et 2 cas d'anomalies.

CHASSAGNE et LECHAT (1962) estiment qu'il est très vraisemblable que l'hypoglycémie puisse jouer un rôle important et ils rattachent ce fait aux dangers des cures insuliniques en cours de traitement de psychoses chez des femmes enceintes. DEROT et Coll. (1962) soulignent qu'il faut être prudent quant à l'utilisation de ce traitement en cours de grossesse.

Peu d'observations quant à l'influence de *l'hormone pancréatique*. Quelques cas de cataracte chez l'animal (SCAGLIONE, 1960 ; DE MEYER, 1961).

En revanche, les *sulfamidés hypoglycémiants* doivent être considérés comme de véritables facteurs tératogènes. En effet, la carbutamide, la tolbutamide, le 2259 R.P. et la chlorpropamide, de même la diméthylbiguanide, avec des proportions d'action différentes (TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT, 1958-1960) déclenchent expérimentalement l'éclosion d'anomalies multiples portant sur l'œil, le nerf optique, le système nerveux et la face. Des résultats analogues ont été obtenus par DE MEYER et Coll. (1958).

LARSSON et Coll. (1960) publient le cas d'une jeune femme prédiabétique, traitée en cours de gestation par la tolbutamide et qui accoucha d'un prématuré présentant des malformations multiples.

TUCHMANN-DUPLESSIS et GIROUD (1962) pensent que l'action tératogène des sulfamides hypoglycémiants ne serait pas liée à leur propriété hypoglycémiante.

*La chlorothiazide*, en cure excessive et prolongée, amena une hypokaliémie sévère avec alcalose métabolique chez deux femmes enceintes ; ce qui abouti dans un cas à la mort du fœtus et dans l'autre à un accouchement prématuré (PRITCHARD et WALLEY, 1961). Il s'agit-là d'un effet accessoire (P. CHASSAGNE et P. LECHAT, 1962).

*Les antitumoraux* présentent une activité tératogène

très démonstrative. Ils sont classés en trois groupes distincts :

- les cytostatiques, avec les corps doués d'activité antifolique et antiglutamine, ceux doués d'activité antipurine et d'autres doués d'une activité anti-métabolique générale ;
- les agents alkylants, entraînant la destruction de certains groupements protéiques ;
- les toxiques généraux, où l'on range la colchicine et la démécologne.

Leur rôle malgré leur grande hétérogénéité chimique, ne peut surprendre puisque leur action est de perturber la mitose de cellules à développement rapide. Il s'agit là d'un effet métabolique attendu et recherché (P. CHASSAGNE et P. LECHAT, 1962). Tous se sont avérés tératogènes, et les observations expérimentales sont légion. On rencontre toute la gamme des anomalies et généralement, elles sont associées ; parfois même, ces anomalies sont si complexes que le fœtus revêt un aspect véritablement monstrueux (THIERSCH, 1954-1960 ; MURPHY et KARNOFSKY, 1956-1960 ; TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT, 1958-1960).

La pathologie humaine présente des observations tout à fait comparables à celles de l'expérimentation (THIERSCH, 1956 ; DIAMOND et Coll., 1960).

Leur mécanisme d'action est encore imprécis dans bien des cas : action antagoniste, action compétitive, action propre...

ROUX et DUPUIS (1960) ont observé expérimentalement l'éclosion de malformations multiples avec le *triparanol*, bloquant la synthèse du cholestérol. En fait, il vient d'être retiré de la thérapeutique.

Si toutes les éventualités précédentes restent néanmoins limitées, il n'en fut pas de même avec l'*acide N-phthalyl-glutamide* ou thalidomide, dont l'ample diffusion en qualité de sédatif fit courir un risque catastrophique par le nombre d'accidents d'anomalies fœtales qu'il provoqua en clinique. En effet, concomitamment à sa diffusion, nombre d'auteurs

étrangers constatèrent une augmentation brusque et considérable du nombre des nouveau-nés porteurs de malformations phénocopiques, dysplasiques graves, habituellement exceptionnelles (KOSENOW et PFEIFFER, 1961 ; WIEDMANN, 1961).

Cette drogue fut utilisée dans de nombreux pays, hormis la France. Le nombre d'accidents relevés est difficilement chiffrable, étant donné qu'il n'existe pas une statistique globale et un rapport officiel définitif. Néanmoins, le nombre de dix à douze mille cas peut être avancé, alors que le risque encouru évolue de 5 à 50 %, suivant les auteurs (LENZ et KNAPP, 1962 ; BURLEY, 1962 ; MC BRIDE, 1961 ; WIEDMANN, 1961 ; WEICHER et Coll., 1962).

Du point de vue mécanisme d'action, il y aurait de nombreuses similitudes entre les effets toxiques de la thalidomide et ceux des carences en vitamine B (J.-M. LECK et L.-M. MILLAR, 1962).

Son utilisation malheureuse a permis de préciser que la « posologie, la continuité ou l'intermittence du traitement n'ont pas semblé avoir une influence sur la fréquence ou la gravité des malformations ». P. CHASSAGNE et P. LECHAT (1962). De plus, l'expression de ces malformations reflète la valeur du facteur temps : suivant l'élément embryologique en cours de développement au moment de son action, la malformation correspondante paraît au premier plan. En effet, le développement des éléments de l'organogénèse s'établit suivant une chronologie précise avec cependant un certain degré de superposition évolutive des différents éléments les uns par rapport aux autres.

(Thèse à paraître, 1963, M. P. DELATOUR, Thèse Doct. Méd. Vétér., Lyon.)

En conclusion, les agents chimiques entraînant un trouble métabolique d'une substance essentielle font courir un risque tératogène indiscutable. Leur mécanisme d'action est souvent inexploqué, mais les observations expérimentales et cliniques apportent une certitude quant aux conséquences de leur intervention.

En somme,

« Des substances identiques provoquent des malformations différentes suivant le moment de leur administration, des substances différentes peuvent donner des malformations identiques si elles sont appliquées au même moment. » (R. KEHL, 1962).

L'activité tératogène d'un facteur exogène dépend de la susceptibilité de l'organisme sur lequel ce dernier agit. Parfois même, il reste sans action visible sur la mère, d'où la difficulté de le reconnaître en clinique. De plus, il y a souvent interaction étroite entre le facteur externe en cause et la constitution génétique du récepteur (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

Le problème des intrications entre les facteurs externes d'une part et les conditions endogènes de l'autre, rend très difficile l'interprétation clinique des faits. Seule, une connaissance parfaite des différents éléments en cause permettra l'établissement d'un diagnostic précis.

#### *γ Maladies de la mère en cours de gestation.*

Outre les facteurs génétiques, généraux, locaux et exogènes susceptibles d'intervenir, séparément ou en association, au début ou pendant la grossesse, nous estimons utile de compléter l'histoire de la gestation considérée en étudiant rapidement les divers accidents qu'elle peut encore rencontrer.

Leur description sera sommaire, mais ils peuvent apporter des renseignements complémentaires permettant éventuellement d'être reconnus comme seuls responsables d'une embryopathie. Encore faudra-t-il que l'équilibre endocrinien gravidique soit normal : « Les hormones règnent en maîtresses depuis le début de la gravidité jusqu'à son terme et le placenta remplit une mission endocrinienne de la plus haute importance » (COURRIER, 1945).

Nous adopterons la classification suivante établie à la Clinique d'Obstétrique :

#### *a) Maladies non particulières à l'état de gestation.*

La pathologie tout entière pourrait entrer dans ce groupe,

mais nous relèverons seules les affections qui peuvent revêtir une allure particulière du fait de la grossesse :

- Pyélites et pyélonéphrites ;
- Albuminuries transitoires ;
- Tumeurs malignes : H.I.C., révélation de masses néoplasiques...
- Accidents nerveux bénins imputés à la prochlorpémazine ;
- Néphrites aiguës ;
- Phlébites et varices ;
- Traumatisme crânien ;
- Asthénie grave et persistante ;
- Obésité gravidique ;
- Contusions diverses.

b) *Maladies ou accidents survenant du côté de l'utérus, de ses annexes, de l'œuf ou du fœtus.*

Leur importance n'est plus à décrire, d'autant que certaines d'entre elles ont été reconnues comme facteur éventuel d'anomalies du développement fœtal :

- Menace d'avortement, ou avortements répétés ;
- Accouchements prématurés habituels ;
- Morts inexpliquées du fœtus au voisinage du terme ;
- Grossesses prolongées ;
- Placenta prævia ;
- Décollement prématuré du placenta normalement inséré ;
- Môle hydatiforme ;
- Hémorragies en cours de grossesse ;
- Hydramnios aigu.

c) *Maladies spéciales à l'état de gestation, les dysgravidies* (Pr PIGEAUD).

Elles témoignent d'un déséquilibre plus ou moins profond de l'état gravidique et elles sont souvent accompagnées de

signes généraux ou fonctionnels plus ou moins marqués. Leur existence doit être connue, car elles peuvent faire courir des risques graves à l'embryon :

- Vomissements gravidiques ;
- Dysgravidies avec hypertensions ou œdèmes, sans albuminurie ;
- Néphropathies gravidiques avec hypertension, œdèmes et albuminurie ;
- Grossesses hétérogènes, avec iso-immunisation où les conflits humoraux en relation avec les groupes sanguins, sans être véritablement tératogènes, perturbent néanmoins l'évolution du fœtus (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962). Ces mêmes auteurs écrivent que certaines réactions à rattacher à des phénomènes immuno-chimiques peuvent être responsables de malformations.

Ces diverses affections viennent compléter le chapitre de la pathologie de la grossesse, que nous avons en partie étudiée dans un des paragraphes précédents.

### III. — CONCLUSIONS

Dans le cadre de notre étude, elles seront de deux ordres : théoriques et pratiques.

#### A) CONCLUSIONS THÉORIQUES.

Au terme de ce chapitre, où nous avons essayé de réunir le maximum d'éléments susceptibles d'induire une embryopathie, trois éventualités étiologiques doivent retenir notre attention :

- l'étiologie génétique ;
- l'étiologie extra-génétique ;
  - soit avec rôle absolu du facteur exogène,
  - soit avec rôle adjuvant du facteur exogène.

Si l'étiologie génétique est formelle, le problème est résolu. Mais, en revanche, il sera difficile de trancher entre les deux dernières : le facteur exogène incriminé a-t-il un rôle absolu ou un rôle adjuvant ?

Seule, une étude clinique minutieuse du récepteur pourra trancher, le terrain est-il prédisposé ou non ?

## B) CONCLUSIONS PRATIQUES.

L'enfant qui vient de naître est dysplasique. Aucune des étiologies précédentes n'est reconnue valable, or la gestante que nous étudions est soumise à une chimiothérapie psychiatrique. Il faudrait alors convenir de son rôle en tant que facteur exogène puisqu'il est, jusque-là, le seul élément laissé à l'écart. Autant dire que le problème n'est pas facile à résoudre. En connaissance de cause, nous devons alors répondre aux impératifs suivants :

- Reconnaître les agents chimiques utilisés en thérapeutique psychiatrique. Etablir leur moment d'application par rapport à la gestation considérée. Connaître leur posologie journalière et la nature des divers agents thérapeutiques qui leur sont associés ;
- Etablir une fiche d'observation correcte réunissant le maximum de renseignements. Collationner le plus grand nombre de résultats possible ;
- Interpréter.



## CHAPITRE III

### LA MÉDICATION PSYCHOTROPE

Le concept de chimiothérapie psychiatrique est très large : il englobe des substances de constitution chimique très différente. Cet éventail thérapeutique est en évolution constante, surtout depuis quelques années. Nous allons essayer de faire le point quant aux principales drogues utilisées en pratique courante.

Son évolution dans le temps peut être schématisée en trois périodes :

- Jusqu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, on ne retrouve que l'opium et ses dérivés ;
- De 1850 à 1940, nous assistons à l'introduction de thérapeutiques diverses, mais surtout en qualité d'hypnotiques ou d'anesthésiques :
  - les *Bromures* (Sir Charles LACOCK, 1851) ;
  - le *Chloral* (LIEBRICH, 1869) ;
  - le *Véronal* (FISCHER et MEHRING, 1903) ;
  - le *Phénobarbital* (découvert en 1915 par des auteurs allemands).

Puis, progressivement, on assiste à la naissance et à l'utilisation thérapeutique de toute la gamme des barbituriques. Parallèlement, l'adoption clinique d'anesthésiques divers vient compléter l'éventail thérapeutique utilisé.

En 1938, découverte des *Amphétamines*.

— La troisième période va correspondre à un essor considérable de ces thérapeutiques.

- En 1946, découverte de la première phénothiazine : la *Prométhazine* bientôt suivie, en 1950, par la *Chlorpromazine*. Actuellement, les dérivés des phénothiazines sont largement utilisés en clinique.
- En 1950, BERGER signala « l'effet tranquillisant » remarquable du *Méprobamate*.
- En 1952, les chimistes de Bâle mettent au point l'alkaloïde du *Rauwolfia Serpentina*, la *Résérpine*.
- En 1957, les mêmes auteurs découvrent l'*Imipramine*, dont les effets psychiatriques sont comparables, du point de vue thérapeutique, à ceux de certains inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (DELAY, 1952 ; GRANE, 1955 ; KLINE, 1955).
- En 1958, JANSSEN découvre la *Dextromoramide*, puis l'*Halopéridol*.

Rapidement, devant l'élargissement de cet arsenal thérapeutique et les indications de plus en plus précises de ces médications en pratique courante, se posa un problème de classification (Ph. DECOURT, 1957 ; GAYRAL et DAUTY, 1957 ; DELAY, 1958 ; KLINE, 1958 ; BARUK et LAUNAY, 1961).

## I. — CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES

Nous adoptons la classification de DELAY (1958), qui distingue :

### — Les *Psycholeptiques*.

- les hypnotiques (nooleptiques) ;
- les neuroleptiques (thymoleptiques) ;
- les tranquillisants (ataraxiques).

### — Les *Psycho-analeptiques* ;

- les stimulants de la vigilance (nooanaleptiques) ;
- les stimulants de l'humeur (thymo-analeptiques) ;
- les autres stimulants.

— *Les Psycho-dysleptiques.*

Nous nous proposons de reprendre chacun de ces groupes afin de préciser la nature des drogues utilisées. En effet, *la majorité d'entre elles se retrouvent dans nos observations cliniques*, seules, en association ou avec une thérapeutique complémentaire ou correctrice.

A) LES PSYCHOLEPTIQUES.

*Les Hypnotiques.* Il faut distinguer :

- les alcaloïdes hypnotiques dérivés de l'opium ;
- les bromures de potassium, de sodium et de calcium, le tartrate borico-potassique de Pierre MARIE ;
- les sels de calcium, en particulier le « Bromogalactogluconate de calcium » ;
- les hypnotiques dérivés des alcools, par exemple : l'Hydrate d'Amylène et le Méthylpentinol ;
- les hypnotiques dérivés des aldéhydes :
  - Paraldéhyde, Hydrate de chloral, Chloralose ;
  - Hypnal et Hydrate de Butylchoral ;
- les hypnotiques dérivés des uréides :

La réaction acide malonique et urée donne l'acide barbiturique qui n'a pas les propriétés des *barbituriques*, si ce n'est après substitution de ses molécules d'hydrogène par des dérivés organiques. Leur mode d'action est très différent, soit ultracourte et immédiate, soit longue mais après latence. Entre les deux, il en existe toute une gamme : 2 500 corps (DELPHAUT, 1959). Citons ceux que nous rencontrons le plus couramment : *Phénobarbital*, *Amobarbital*, *Butobarbital*, *Mebubarbital*, *Sécobarbital*, *Butobarbital*...

Le *Phénobarbital* est volontiers associé dans la même préparation avec :

- Belladone-caféine (*Alepsal*) :

- Orthédrine (*Orténal*) :
- Strychnine (*Strychneuron*) :
- Hyoscianine-scopolamine-atropine (*Aparoxal*) :
- Dihydroergotamine-scopolamine (*Plexonal*).
  - Les hypnotiques dérivés des carbamides, par exemple : l'Apronalide.
  - Les hypnotiques dérivés de la pyridine, par exemple : la Glutéthimide.
  - Les autres hypnotiques, par exemple : S.C.T.Z., Hydroxydione.

### *Les Neuroleptiques.*

Dérivés des Phénothiazines. Ils sont très nombreux, mais nous ne citerons que ceux que nous rencontrons en clinique :

*Chlorpromazine, Méthopromazine, Acépromazine, Aliménazine, Lévomépromazine, Thioridazine, Trifluopérazine, Thiopropérazine, Perphénazine, Fluphénazine, Prochlorpémazine* (8165 R.P., 9159 R.P., 7204 R.P., 8909 R.P.).

Dérivé de l'Azaphénothiazine : *Prothipendyl*.

Dérivé du Thioxanthène : *Chlorprothixène*.

Les Alcaloïdes du *Rauwolfia* : *Résérpine*, par exemple.

Les dérivés des Butyrophénones : *Halopéridol, Anisopéridone, Tripéridol, Haloanisone*.

### *Les Tranquillisants.*

Ils sont dérivés de corps à compositions chimiques très différentes et nous citerons :

*Azacyclonol, Hydroxyzine, Bénactyzine, Captodiame, Dioxaboranne, Méprobamate, Méthaminodiazépoxyde, Carbamate de Méthyl-Pentynol, Phénaglycodol*.

## B) LES PSYCHO-ANALEPTIQUES.

*Les stimulants de la vigilance.* Ce sont les *Amphétamines* et les *Psychotoniques* (*Heptaminol, Pipradol...*).

*Les stimulants de l'humeur.*

- Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase :  
*Iproniazide, Nialamide, Isocarboxazide, PC 603.*
- Les dérivés iminodibenzyls :  
*Imipramine, Trimépropimine, Amitriptyline.*

C) LES PSYCHO-DYSLEPTIQUES.

Hallucinogènes ou dépersonnalisants : *Mescaline, Lysergamide, Psilocybine.*

Ce tour rapide et fatalement incomplet que nous venons de faire sur la *Médication psychotrope* n'a d'autre but que de rappeler la nature des drogues que nous avons eu l'occasion de retrouver dans l'examen de nos observations ; cependant, nous voulons préciser que, la plupart du temps, leur utilisation se fait en associations.

II. — LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles sont très diverses et dépendent de l'affection considérée : *neuroleptiques* entre eux, avec ou sans *hypnotiques*, *thymoanaleptiques* et *neuroleptiques* ou *tranquillisants*..., mais ce que nous voulons préciser, ce sont les *thérapeutiques complémentaires ou correctrices*.

LES ANTI-ÉPILEPTIQUES RÉCENTS.

- Les dérivés de Phénylhydantoïnes : *Phénytoïne*, son dérivé sodique et *Méphénytoïne*.
- Les dérivés des Oxazolidines : *Paraméthadione* et *Triméthadione*.
- Les dérivés originaux : *Phénacémide, Primaclone, Chloropropionamide, M.-P. - Succinimide, Hydroglyoxaline, Acétazolamide.*

LES ANTI-PARKINSONIENS.

- Les dérivés des Phénothiazines : *Diéthazine, Isothazine* ;
- Les dérivés du Benzhydryl-Ether ;

- Les dérivés des pipéridines : *Trihexyphénidyle*, *Procyclidine*...
- Les dérivés originaux : *Caramiphène*, *Phénindamine*.

#### LA VITAMINOTHÉRAPIE.

On rencontre très souvent la vitaminothérapie du groupe B, associée ou non à l'acide glutamique.

— Faisons une place à part pour la *Centrophénoxine* et le *Disulfirame*, qui représentent des éléments d'association que nous avons retrouvés quelquefois.

— Remarquons que la liste des Neuropsychotropes n'est pas close. Il faudrait encore citer les modificateurs du Système nerveux autonome, les Ganglioplégiques et les Curarisants de synthèse. Leur association en tant que facteurs complémentaires est assez fréquente, nous l'avons relevée maintes fois.

#### LA SISMOTHÉRAPIE ET LA CURE DE SAKEL.

Ces deux éléments thérapeutiques complètent souvent, en cures discontinues et plus ou moins longues, la médication psychotrope. Il faudra souvent tenir compte de leur présence.

Nous laisserons de côté l'inventaire pharmacodynamique et thérapeutique des propriétés respectives à chacune de ces drogues. Mais, nous allons essayer de réunir la documentation actuellement publiée quant à leurs effets expérimentaux et cliniques vis-à-vis du développement embryo-fœtal.

### III. — LA DOCUMENTATION EXPÉRIMENTALE

- A) LA MORPHINE ET SES DÉRIVÉS, chez les enfants de femmes morphinomanes, seraient responsables de troubles nerveux dits de sevrage (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).
- B) LES BARBITURIQUES, aux doses thérapeutiques habituelles, ne semblent pas provoquer de malformations (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

## C) LES NEUROLEPTIQUES.

### *La Chlorpromazine*

- franchit la barrière placentaire et se répartit dans les différents organes du fœtus, sous deux formes, libre et combinée (G. FRANCHI et A.-M. GIANNI, 1957) ;
- ne déterminerait pas de modifications de la fécondation, de la gestation et de la lactation chez la rate traitée (M<sup>me</sup> COURVOISIER et DUCROT, 1954) ;
- n'entraînerait aucune différence de poids et de comportement entre les jeunes rats de mères traitées et non traitées (KRAISW et coll., 1954) ;
- ne donnerait aucun effet toxique sur les descendants de trois générations successives de rats traités (KRIS et CARMICHAEL, 1957) ;
- se traduirait, en revanche, par des avortements à la dose de 10 mg/kg pendant les douze premiers jours de la gestation chez la rate. De même, entre le septième et le douzième jour  
ou par une augmentation de la durée de la gestation et de la parturition — avec mort éventuelle des mères — mortinatalité ou mortalité post-natale croissante (CHAMBON, 1955) ;  
observations analogues quant aux avortements (ALLOI-TEAU, 1957) ;
- troublerait les derniers stades de la gestation après une seule injection de 20 mg/kg au début de la période gestatoire (BOVET-NITTI et BOVET D., 1959) ;
- déterminerait quelques malformations chez le rat portant sur le système nerveux et le palais (ROUX, 1959).

*La Prochlorpemazine* donnerait chez le rat un assez grand nombre de malformations : fente du palais, crânio-rachischisis, monstres doubles (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

*La Lévomépromazine* aurait donné quelques ectopies rénales (ROUX, résultats non publiés).

*La Thioridazine* peut provoquer des avortements (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

*L'Acépromazine* aurait induit quelques résorptions fœtales (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962).

*La Prométhazine* ne semble pas dangereuse (A. GIROUD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS, 1962). Lors d'une tentative de suicide, en association avec des barbituriques, STUR (1960) signale une intoxication fœtale.

*Avec les alcaloïdes du Rauwolfia.*

- La Réserpine déclenche une inhibition hypophyso-ovarienne (KEHL et coll., 1956 ; TUCHMANN-DUPLESSIS et GERSHON, 1957 ; MAYER et coll., 1960). Action identique de la Chlorpromazine (CHAMBON Y., 1957 ; ABELY et coll., 1957).
- Avec la Déséripidine, TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT ont observé des œdèmes généralisés et des nécroses des membres (1960). Les mêmes auteurs, en 1962, constatent que la Déséripidine semble provoquer une mise au repos prématurée des mécanismes endocriniens qui président à la reproduction.

#### D) LES TRANQUILLISANTS ATAXIQUES.

*Le Méprobamate* aurait une action inhibitrice sur la sécrétion hypophysaire de prolactine, se répercutant soit sur la sécrétion ovarienne de progestérone, et la poursuite de la gestation, soit directement sur la mamelle et la lactation (BERTRAND, 1960), avec élévation du taux de résorption embryonnaire ou réduction de la montée laiteuse.

*La Prolactine*, et surtout la *Progestérone* compensent pour une part importante les effets du Méprobamate administré quotidiennement à la dose de 500 mg/kg sur l'évolution de la gestation de la rate (BERTRAND, 1961).

#### IV. — LA DOCUMENTATION CLINIQUE

BEHN W. et coll. (1956) ont injecté 50 mg de Chlorpromazine et de Prométhazine à parts égales par voie intramusculaire et par voie intraveineuse chez une gestante, 33 et 17 minutes avant son accouchement. Ils retrouvent 15 gammas de Phénothiazine dans les urines des premières 24 heures du nouveau-né. D'après leurs observations, ils estiment que l'élimination des Phénothiazines chez le nouveau-né est terminée après 60 heures et ils remarquent que 0,5 à 1 % seulement du mélange passe dans l'organisme.

M<sup>me</sup> PASCAL, citée par LETAILLEUR et coll. (1962), en étudiant les concentrations de Chlorpromazine retrouvées dans le placenta et le cordon ombilical d'un nouveau-né d'une femme traitée régulièrement par 150 mg en doses quotidiennes de ce produit, trouve les chiffres suivants :

- 2,5 mg par kilo de placenta ;
- absence dans le sang total et le sérum prélevés à partir du cordon ombilical (sensibilité de la méthode : 0,5 mg par litre), ce qui ne préjugerait en rien de la présence ou non de cette Phénothiazine dans les organes du nouveau-né, et l'auteur estime que des recherches histo-chimiques devraient être entreprises dans ce sens.

DESHAIES et coll. (1960) écrivent : « La Chlorpromazine ne semble pas jusqu'à présent avoir nui à la grossesse, ni la grossesse avoir modifié les réactions habituelles au médicament ». Ils citent l'exemple de trois gestantes qu'ils ont suivies et dont les enfants n'auraient pas souffert du traitement.

POROT (1956) avait cité le cas d'une femme traitée près du terme et dont l'accouchement avait été plus facile et un peu avancé.

DICKEL et DIXON (1957) étudient un groupe de 82 gestantes traitées par la Chlorpromazine. Ils n'ont relevé qu'un avortement et une menace d'avortement dont ils discutent la pathogénie.

ELSE, KRIS et CARMICHAEL (1957), ont étudié 14 gestantes traitées par la Chlorpromazine soit pendant toute la durée de leur gestation ou soit au début de celle-ci puis par intermittence et constatent qu'aucun des enfants ne présentait d'anomalie à la naissance.

GILLIS, cité par les auteurs précédents, a étudié les 100 enfants de mères traitées par la Chlorpromazine pendant une durée plus ou moins longue au cours de leur gestation et à des doses variables et il n'a pu mettre en évidence quelques répercussions fâcheuses.

P. ABELY et LAB (1957) conseillent la prudence et recommandent de ne pas dépasser une posologie quotidienne de 100 mg, car ils ont constaté et démontré que les neuroleptiques entraînent des perturbations endocriniennes fréquentes.

M. HENNE et coll. (1961) relatent une observation clinique de 11 gestantes traitées par des neuroleptiques majeurs à des doses moyennes et assez faibles : 3 d'entre elles le furent avant la fin du troisième mois et 8 après le troisième mois,

- 7 enfants ont survécu ; 6 sont bien portants ; 1 présente des convulsions, mais sa mère est une épileptique ;
  - 4 sont morts : 2 beaucoup plus tard et sans relation immédiate avec les neuroleptiques ; 2 immédiatement ou quelques heures après leur naissance,
- et dans ces deux derniers cas ils écrivent :

« Le premier, un mort-né de 5,800 kg. Sa mère était traitée depuis le sixième mois de sa grossesse avec Lévomépromazine (400 mg, puis baisse progressive à 75 mg) plus Imipramine (25 mg, puis 50 mg) et ce, pendant le septième mois. Puis, à partir du huitième mois, Imipramine (25 mg) plus Lévomépromazine (50 mg). Mais, par ailleurs, la mère avait présenté une albuminurie avec œdèmes pendant sa grossesse.

« Le deuxième est né en état de mort apparente. Il est transporté en couveuse où il décède peu après. La mère avait été traitée par la *Cyamépromazine* (7204 R.P.), à doses croissantes puis dégressives du quatrième au sixième mois de sa

grossesse. Mais, auparavant, elle avait présenté une albuminurie transitoire ».

Et ils concluent :

« Il apparaît qu'on peut donner des neuroleptiques aux femmes enceintes, mais il semble préférable, sauf au cas où l'état de la malade l'exigerait absolument, de s'en abstenir au voisinage de l'accouchement, afin d'éviter une éventuelle diminution de résistance du nouveau-né au moment de la naissance ».

LETAILLEUR et coll. (1962), dans une observation très détaillée, remarquent qu'une femme traitée depuis près de quatre ans et demi avec des doses importantes de *Chlorpromazine*, mis à part quelques interruptions de deux à trois semaines, « a pu être fécondée et supporter sa grossesse, sans dommage pour elle-même et pour son enfant, bien que la dose quotidienne du médicament n'ait jamais été inférieure à 150 mg pendant toute la période de gestation ».

ELSE et KRIS (1962), poursuivant leur investigation commencée en 1957, présentent une étude portant sur 17 enfants nés de mères traitées pendant d'assez longues périodes au cours de leur gestation avec la *Chlorpromazine* à des doses quotidiennes de 50 à 150 mg. Tous les enfants semblent normaux au moment de leur naissance et aucun accident secondaire n'est relevé, même dans le cas d'un d'entre eux qui fut prématuré. Ils précisent d'ailleurs dans ce dernier cas que la mère avait déjà eu 5 autres enfants prématurés.

SOBEL (1960), cité dans la discussion de l'article des auteurs précédents par Martin GROSS, a étudié les cas de 52 gestantes traitées par la *Chlorpromazine* au cours de leur gestation. Il n'a retrouvé qu'un seul enfant qui présente des convulsions et un développement retardé. Les autres enfants sont normaux.

## V. — CONCLUSION

L'influence de la psycho-pharmacothérapie sur le développement embryon-fœtal semble d'appréciation délicate :

- Sur le plan expérimental, il faut s'accorder à reconnaître que les résultats sont défavorables, perturbations hormonales, avortements, résorptions fœtales et anomalies.
- Sur le plan clinique, les constatations ne révèlent pas d'accidents majeurs ou même mineurs. A noter que la majorité des observations portent sur l'étude de la *Chlorpromazine* vis-à-vis de la gestation.

Les résultats sont discordants, mais sont-ils comparables ?

## CHAPITRE IV

### ENQUÊTE CLINIQUE

#### PRINCIPES

Nous devons répondre à trois conditions essentielles :

*Première condition.*

Décrire schématiquement les différentes étapes du développement embryo-fœtal afin de situer les processus fondamentaux dominant son mécanisme et afin d'apprécier d'une part la notion de « périodes critiques » et d'autre part, l'importance du « facteur temps » (chapitre I).

*Deuxième condition.*

Réunir le maximum d'informations concernant les facteurs génétiques et extra-génétiques susceptibles d'influencer le développement embryo-fœtal (chapitre II).

*Troisième condition.*

Reconnaître :

- la diversité des drogues utilisées en clinique psychiatrique ;
- la multiplicité des associations thérapeutiques prescrites ;
- la variabilité des posologies, des répartitions et de la durée du traitement (chapitre III).

Après l'acquisition de ces principes, se pose le problème de l'application pratique.

## PLAN DE TRAVAIL

Etablir une fiche d'observation correcte ;  
Elargir au maximum l'investigation clinique : enquête ;  
Classification des observations et de leurs résultats ;  
Discussion.

### I. LA FICHE D'OBSERVATION

Sa mise au point doit se faire suivant les idées directrices suivantes :

- Au maximum de simplicité d'expression, doit correspondre un maximum d'informations cliniques ;
- Sa rédaction doit répondre à un souci de précision, le problème de sa présentation n'est pas d'une importance négligeable.

Après ces quelques considérations, nous proposons *le modèle suivant* (auquel nous avons estimé utile d'adjoindre un feuillet succinct de « Notices explicatives » où, rubrique par rubrique, nous classons les éléments correspondants réunis dans les chapitres II et III, afin d'accorder les résultats en partant de normes identiques) :

HÔPITAL OU CLINIQUE PSYCHIATRIQUE DE.....

Observation n<sup>o</sup>.....

Service du Docteur .....

A) *Nom*, prénom ....., née le .....  
à ....., domiciliée à .....  
hospitalisée le ..... avec le diagnostic de .....

B) *Grossesse* du ..... au ..... accouchement dans le  
Service du Docteur ..... à .....  
ou, grossesse interrompue le ..... raison connue .....

C) *Chimiothérapie psychiatrique*, antérieure à la grossesse et au cours de  
celle-ci :

| DROGUE (S) | Dose en mg<br>par 24 h | DURÉE | ASSOCIÉE AVEC |
|------------|------------------------|-------|---------------|
| .....      | .....                  | ..... | .....         |
| .....      | .....                  | ..... | .....         |
| .....      | .....                  | ..... | .....         |
| .....      | .....                  | ..... | .....         |
| .....      | .....                  | ..... | .....         |
| .....      | .....                  | ..... | .....         |

Remarques particulières .....

D) *Antécédents héréditaires* : Père .....  
Mère .....

E) *Antécédents collatéraux* :  
Frère ..... Sœur .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....

F) *Gestations antérieures* :  
Année..... Résultat .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....  
» ..... » .....

**G) Antécédents personnels :**

Dans chacune des rubriques suivantes, préciser — s'il y a lieu — le ou les diagnostics des affections reconnues en notant le traitement de fond et le traitement complémentaire établis, avec les doses journalières moyennes et la durée du traitement. Se reporter aux notes complémentaires.

**1. Maladies de la mère pré-existant à l'état de gestation.**

.....

.....

.....

**2. Influence des facteurs exogènes sur l'état de gestation.**

.....

.....

.....

**3. Maladies de la mère en cours de gestation.**

**a) Maladies non particulières à l'état de gestation.**

.....

.....

.....

**b) Maladies ou accidents survenus du côté de l'utérus, de ses annexes, de l'œuf ou du fœtus.**

.....

.....

.....

**c) Maladies spéciales à l'état de gestation.**

.....

.....

.....

**H) Antécédents parallèles : le mari, âge et caractéristiques pathologiques éventuelles acquises ou congénitales.**

.....

.....

**I) Nouveau-né de la gestation considérée**

— Nouveau-né normal : OUI ou NON (rayer la mention inutile).  
Poids :

— Décrire sommairement les éventuelles malformations, *mêmes légères* :

.....

.....

## II. L'ENQUÊTE CLINIQUE

Localement, nous ne pouvions réunir qu'un nombre restreint d'observations. Une nécessité s'imposait : élargir notre recherche.

L'entreprise se heurte à deux grands types de difficultés ; mis à part le problème de la rédaction du questionnaire, que nous avons envisagé dans le paragraphe précédent.

— Difficulté pratique : organiser sa diffusion ;

— Difficulté théorique : analyser les résultats.

### A) DIFFICULTÉ PRATIQUE, ou organisation de la diffusion.

Avec l'accord de M. le Pr J. DECHAUME et l'appui du Dr P. BROUSSOLLE, nous avons adressé à chacun des Médecins Chefs de Service des Hôpitaux psychiatriques, le dossier suivant :

— 12 questionnaires ou fiches d'observation ;

— 1 feuillet de « Notices explicatives ».

Nous avons réalisé 420 envois.

Nous avons reçu 129 réponses (30 %).

### B) DIFFICULTÉ THÉORIQUE, ou analyse des résultats.

Cette difficulté se répartit d'une façon inégale, suivant qu'il s'agit d'apprécier une intention, une opinion ou des faits.

— Nous avons classé nos 129 réponses en trois groupes :

— Groupe I : 54 réponses qui traduisent une intention.

— Groupe II : 31 réponses qui reflètent une opinion.

— Groupe III : 44 réponses qui apportent « des faits » avec 247 observations.

*Groupe I.* — Les 54 réponses de ce groupe traduisent une intention et les auteurs proposent :

— Soit « d'alerter » leurs Collègues immédiats, Médecins-

Pédiatres, Médecins Chefs de Service de Maternités voisines ou Médecins de clientèle, « *afin d'attirer leur attention sur ce problème* ».

- Soit de « rechercher » dans les quelques cas où ils ont pu « prescrire un tel traitement, s'il y a eu influence néfaste ou non du fait de la drogue ». Certains restent persuadés que « si l'action se fût avérée désastreuse, ils en auraient été informés » (6 réponses).
- Soit de « poser le problème » de savoir si « l'influence du neuroleptique sur le père pourrait avoir quelques répercussions » (1 réponse).

Il semble, en principe, qu'aucune anomalie n'ait été relevée, mais en fait, apparaît la nécessité « d'information ».

*Groupe II.* — Les 31 réponses de ce groupe reflètent une opinion, de laquelle nous pouvons détacher les trois grands courants suivants :

Opposition — Appréhension — Neutralité.

— *Opposition* ; 4 réponses :

- (1) Opposition d'attitude, motivée par les résultats expérimentaux ;
- (2) Oppositions de fait, sans motivation explicitée ;
- (1) Opposition de principe.

— *Appréhension* : 10 réponses, avec deux nuances sensibles suivant qu'elle nous est apparue accentuée ou modérée :

*Appréhension accentuée* : 4 réponses, qui proposent, compte tenu des quelques cas traités :

- une substitution pure et simple du traitement neuroleptique,
  - soit par des barbituriques à faibles doses (1 réponse),
  - soit par la sismothérapie (1 réponse).
- une indication exceptionnelle des neuroleptiques, et ce, à faibles doses, dans les cas « d'urgence clinique » (1 réponse).

- une indication éventuelle des neuroleptiques, avec « usage modéré au seuil minimum d'exigence » en précisant « d'augmenter prudemment les doses ou de faire quelques E.C., si besoin est » (1 réponse).

*Appréhension modérée* : 6 réponses, qui préconisent une diminution notable des doses « en de telles occasions » :

- Traitement d'un seul cas, où l'enfant est né « endormi », sans conséquence particulière (1 réponse).
- Traitement de quelques cas où, en fonction de la réserve de ce sous-groupe, il n'y a pas eu « d'accidents » (5 réponses).

— *Neutralité* ; 17 réponses, dont se dégagent trois tendances :

*Neutralité prudente*. Les auteurs suggèrent une simple diminution des doses (5 réponses) :

- Traitement de quelques cas (3 réponses).
  - « Pas de conséquences graves » (2 réponses). Cependant : « 2 avortements aux deuxième et troisième mois de la gestation sont restés inexpliqués » (1 réponse). Par ailleurs « les quelques incidents relevés sont attribués à l'alcoolisme (1 réponse).
- Traitement de plusieurs cas (2 réponses).
  - Sans accidents, si ce n'est « un cas d'avortement »

*Neutralité attentive*. Les auteurs décident de la conservation des doses en restant cependant « sur leurs gardes » (8 réponses),

- Traitement de quelques cas (4 réponses). Seule « une éruption purpurique à la naissance de l'enfant, sans conséquence grave » a retenu l'attention d'un auteur.
- Traitement de plusieurs cas (4 réponses). Aucun accident.

*Neutralité acquise* (4 réponses).

- Traitement de plusieurs cas. « Je n'ai jamais observé ou constaté de malformations fœtales imputables à la chimiothérapie psychiatrique » (3 réponses).

- Traitement de nombreux cas. « Nous avons eu dans le Service un nombre assez important d'accouchements à raison de un par mois environ, et nous n'avons jamais observé de malformations congénitales chez les enfants nés au cours de l'internement de leur mère (1 réponse).

Les conclusions de ce groupe restent difficiles à extraire, cependant remarquons que :

- La majorité des auteurs se prononcent en faveur d'une utilisation prudente de la médication psychotrope en période de gestation, ce qui laisse supposer une certaine réticence qui devient d'autant moins apparente que le nombre de cas traités augmente en valeur absolue. Nous pensons que ce fait est incontestable.

- L'évaluation chiffrée du nombre de cas traités,

- un cas (1 réponse), quelques cas (15 réponses), plusieurs cas (9 réponses), de nombreux cas (1 réponse),
- à l'exclusion des attitudes d'opposition (4 réponses et de l'indication sismothérapique, est difficile à préciser.

D'autre part, quels sont les incidents signalés dans ces réponses ?

- 3 incidents de caractère aléatoire, ou avortements spontanés,
- 2 incidents bénins,
  - 1 enfant né endormi, sans conséquence grave,
  - 1 enfant qui présente une éruption purpurique à la naissance.

*En fait, aucune anomalie fœtale n'est explicitement signalée par ces médecins, comme devant être imputée à l'influence de la médication psychotrope.*

### *Groupe III.*

— 44 médecins, Chefs de Service, ou leurs Collaborateurs, nous ont adressé 247 *observations* (au minimum 1 observation ; au maximum 24 observations).

En étudiant les dossiers de 9 Services, nous avons réuni 78 *observations*.

Ainsi, de l'enquête en milieu psychiatrique, nous présentons 325 *observations*.

— Par ailleurs, dans une recherche parallèle, nous avons relevé à la Clinique d'Obstétrique de la Faculté (P<sup>r</sup> PIGEAUD), quelques 139 gestantes traitées sur une période de 5 à 21 jours, au cours des trois premiers mois de leur grossesse pour « vomissements graves ou incoercibles ». Avec utilisation d'une phénothiazine, à propriétés antiémétisantes puissantes, à des doses journalières variant de 10 à 100 mg. Notre étude est malheureusement incomplète et nous n'avons pu retrouver que 34 observations offrant la possibilité de recueillir des informations précises quant aux nouveau-nés.

— De cet ensemble de recherches, nous avons pu réunir, 359 *observations*.

## III. — CLASSIFICATION DES OBSERVATIONS ET RÉSULTATS

Nos 359 observations se répartissent donc de la façon suivante :

- 34 observations, provenant d'un Service d'Obstétrique, où nous n'avons retrouvé aucune anomalie fœtale, (nos renseignements sont ici de « première main », sans l'intermédiaire d'un questionnaire).
- 325 observations recueillies à partir de notre enquête en milieu psychiatrique, avec les deux problèmes suivants à résoudre : classification et résultats.

### A) CLASSIFICATION.

La résolution de ce problème s'est avérée délicate, car nous avons plusieurs façons de procéder :

*Soit en fonction des drogues utilisées*, mais les associations thérapeutiques président le plus souvent à l'indication.

De plus :

- elles sont variables d'une observation à l'autre ;
- elles varient au cours d'un même traitement ;
- elles se différencient encore en fonction du traitement complémentaire ou correcteur.

et tout essai de codification serait discutable.

*Soit en fonction de l'affection psychiatrique présentée*, cette solution séduisante ne peut être retenue, car nous nous écarterions de notre intention initiale. En effet, elle nous conduirait à apprécier de l'affection psychiatrique vis-à-vis de la gestation.

*Soit en fonction de l'ancienneté de l'affection psychiatrique traitée*, le problème est encore plus délicat, puisqu'il amènerait à discuter de l'indication thérapeutique vis-à-vis de l'affection en cause.

*Soit en fonction de la gestation*. C'est revenir dans l'intention clinique de notre étude et garder l'élément essentiel que représente « le calendrier embryologique ». Nous proposons les trois groupements suivants :

- Groupe I : influence de la thérapeutique administrée avant la gestation.
- Groupe II : influence de la thérapeutique administrée avant la gestation et au cours de celle-ci, avec recouvrement obligatoire de la période du développement embryonnaire.
- Groupe III : influence de la thérapeutique au cours de la période de développement fœtal (soit les six derniers mois de la grossesse).

Cette classification a l'avantage de tenir compte de l'influence des drogues en fonction du moment de leur application, sans écarter aucun autre élément.

Nous adoptons cette dernière technique et nos 325 observations se répartissent de la façon suivante :

- Groupe I : 17 observations de malades traitées avant leur gestation et dans un voisinage plus ou moins immédiat, classées de 1 à 17.
- Groupe II : 250 observations de malades traitées avant la fin du troisième mois de leur gestation, ou tout au long de celle-ci, classées de 18 à 267.
- Groupe III : 58 observations de malades traitées après leur troisième mois de gestation, classées de 268 à 325.

## B) RÉSULTATS.

Dans chacun des trois groupes étudiés, nous présenterons les résultats en utilisant la classification suivante, adoptée dans la plupart des Cliniques d'Obstétrique.

- Chiffre global des gestations étudiées ;
- Nouveau-nés *non malformés* avec éventuellement les incidents pathologiques relevés ;
- Les avortements spontanés ;
- Mort du fœtus *in utero* ;
- Mort du fœtus au cours du travail, ou dans les suites immédiates ;
- Prématurés ;
- Les *enfants malformés* (nous ne discuterons que cette dernière éventualité). Nous développerons rapidement l'observation :
  - Initiales de la malade et date de naissance :
    - antécédents personnels ;
    - antécédents familiaux et parallèle (géniteur) ;
    - grossesse (s) antérieure (s).
  - Limites du traitement en fonction de la gestation considéré, produits utilisés et doses journalières ;
  - Date de l'accouchement : l'enfant, description de la *malformation*.

*Groupe I.* — Observations de malades traitées avant leur gestation (n<sup>os</sup> 1 à 17).

- Chiffre global ..... 17 observations

- Nouveau-nés non malformés ... 15 *observations*
- Avortements spontanés ..... *Néant*
- Mort du fœtus *in utero* ..... *Néant*
- Mort du fœtus au cours du travail *Néant*
- Prématuré ..... 1 *observation*
- Enfant malformé ..... 1 *observation* (n° 15)

*Observ. n° 15.*

M. I., née le 22-1-21.

- Pas d'antécédent personnel notable.
- Pas d'antécédents héréditaires, collatéraux et parallèle.
- Quatre grossesses antérieures :
  - 1944 : enfant décédé à 3 mois, de mastoïdite,
  - 1945 : un garçon en bonne santé,
  - 1947 : enfant décédé à 8 mois de méningite,
  - 1949 : une fille en bonne santé.
- Début de l'affection psychiatrique le 16 septembre 1950, traitement jusqu'en avril 1955 : cures de *Sakel*, puis *chlorpromazine* 75 mg par jour.
- Accouchement le 16 novembre 1960, soit onze ans après la dernière grossesse et cinq ans après le traitement.

*L'enfant* est né cyanosée.

- à 2 mois, diagnostic de *Craniosténose*. E.E.G. : « organisation pas très satisfaisante, sans qu'on puisse dire qu'elle soit anormale ».
- le 22 novembre 1962 : retard général, psychomoteur et intellectuel.

*Groupe II.* — Observations de malades traitées avant la fin du troisième mois de leur gestation, ou tout au long de celle-ci (observ. n° 18 à observ. n° 267).

- Chiffre global ..... 250 *observations*
- Nouveau-nés non malformés .... 228 *observations*

avec éléments pathologiques particuliers,

*Observ. n° 36* : hémorragie méningée et convulsions.

*Observ. n° 53* : paralysie cervicale.

*Observ. n° 57* : éruption purpurique.

*Observ. n° 121* : kyste sur une paupière.

*Observ. n° 152* : convulsions.

*Observ. n° 215* : genu-valgum léger.

avec gémellité,

*Observ. n° 45* : triplés menus, sans particularité.

*Observ. n° 148* : jumeaux prématurés de 7 mois et demi.

*Observ. n° 169* : jumeaux sans particularité.

— Avortements spontanés ..... 8 observations

*Observ. n° 138* : notion d'avortements antérieurs. Depuis 15 mois, traitement : *Imipramine* 75 mg - F.C. de 1 mois et demi.

*Observ. n° 146* : notion de stérilité ancienne - F.C. de 2 mois en avril 1961 Depuis janvier 1961, traitement : *Imipramine* 75 mg + *Lévomépromazine* 25 mg.

*Observ. n° 162* : notion de F.C. antérieures - F.C. de 2 mois et demi en juillet 54. Depuis juin 54, traitement : *Chlorpromazine* 125 mg + *Amobarbital* 400 mg.

*Observ. n° 175* : 2 grossesses antérieures normales. - F.C. de 3 mois et demi en février 62. Traitement permanent : *Prochlorpémazine* 60 mg + *Trihécxyphénidyle* 4 mg + *Méprobamate* 800 mg.

*Observ. n° 184* : 1 grossesse antérieure - F.C. de 5 mois en janvier 62. Depuis octobre 61, traitement : *Trimépropimine* 50 mg + *Lévomépromazine* 50 mg.

*Observ. n° 243* : 4 grossesses antérieures normales - F.C. de 3 mois et demi en février 63. Depuis décembre 62, traitement : *Halopéridol* 1,5 mg + *Lévomépromazine* 75 mg (à noter débilité et éthylisme).

*Observ. n° 245* : 2 grossesses antérieures normales - F.C. de 4 mois et demi en novembre 62. Depuis juin 62, traitement : *Chlorpromazine* 150, puis 300, puis 200, puis 100 mg + *Trimépropimine* 50, puis 100, puis 50 mg + *Lévomépromazine* 75, puis 50, puis 25 mg.

*Observ. n° 246* : F.C. antérieures, éthylisme. F.C. en novembre 58. Depuis début 1958, traitement : *Disulfirame* 500 mg + *Amobarbital* 100 mg.

— Mort du fœtus *in utero* ..... Néant

— Mort du fœtus au cours du travail .. 2 observations

*Observ. n° 50* : Grande extraction.

*Observ. n° 224* : Dystocie maternelle.

— Prématurés ..... 4 observations

*Observ. n° 34* : enfant pesant 1,200 kg.

*Observ. n° 65* : enfant pesant 1,800 kg.

*Observ. n° 137* : enfant né à terme, de poids et d'aspect prématurés. L'enfant n'a pas survécu.

*Observ. n° 139* : enfant né à 8 mois, qui n'a pas survécu.

— Enfants malformés ..... 8 observations

*Observ. n° 21.*

F.N., née le 8-7-39.

— Antécédents personnels : en 1955, érythème noueux, irrégularité permanente des règles. Débilité et instabilité de l'humeur.

— Antécédents héréditaires : parents débiles.

— Antécédents collatéraux : 10 frères et sœurs débiles.

— Antécédent parallèle : géniteur occasionnel.

— Pas de grossesse antérieure.

— Le 1<sup>er</sup> janvier 1960, T.S. *Lévomépromazine* 800 mg. Le 4 mars 1960, T.S. *Lévomépromazine* 600 mg. Depuis décembre 1959, jusqu'à août 1960, traitement : *Lévomépromazine* 200 mg + *Amobarbital* 100 mg.

— Accouchement le 7 septembre 1960: enfant qui présente une *Hydronéphrose minime*, à gauche, diagnostiquée trois mois après la naissance.

*Observ. n° 26.*

K. O., née le 12-7-29.

— Antécédents personnels : terrain migraineux, glycémie basse, antécédents bacillaires discrets. Schizophrène.

— Antécédents héréditaires : père bacillaire et éthylique.

— Antécédents collatéraux : un frère et une sœur instables.

— Antécédent parallèle : géniteur occasionnel.

— Pas de grossesse antérieure.

— Depuis 1955, *Chlorpromazine* à des doses variables. En avril 58, *Chlorpromazine* 150 mg + *Thiopropérazine* 10 mg. De mai à juillet 58, *Thiopropérazine* 40 mg, puis en août 58, *Chlorpromazine* 300 mg.

— Accouchement le 8 septembre 1958 : enfant qui présente une *I.M. avec persistance de l'ostium primum et genu valgum*.

*Observ. n° 28.*

P. O., née le 6-8-39.

- Antécédents personnels : R.A.A. à 7 ans. Chorée qui a réactivé plusieurs fois. Labilité de l'humeur : T.S. à répétition.
- Pas d'antécédents familiaux.
- Géniteur occasionnel.
- Pas de grossesse antérieure.
- Septembre 59, traumatisme crânien avec perte de connaissance. Fin septembre 59, T.S. au *Phénobarbital* (lorsqu'elle apprend qu'elle est enceinte). Janvier 60, T.S. par taillade : *anémie intense* (transfusions). De janvier à mars 60, *Lévo-mépromazine* 100 mg + *Méprobamate* 2 400 mg. Avril 60 : *Thioridazine* 100 mg + *S.C.T.Z.* 3 000 mg. Mai 60 : *Chlorpromazine* 50 mg + *Prochlorpémazine* 60 mg + *Trihéxyphénidyle* 6 mg.
- Accouchement le 22 mai 1960 : enfant qui présente un *bec-de-lièvre*, *fissures palatines* et *platicéphalie*.

*Observ. n° 46.*

A.R.P., née le 16-5-36.

- Antécédents personnels : bronchite chronique. Oligophrène.
- Antécédents familiaux : parents, frère et mari en bonne santé.
- 1 grossesse antérieure en 1958 : enfant normal en bonne santé.
- Au cours du mois d'avril 59 : *Chlorpromazine* 120 mg.
- Accouchement le 7 octobre 1959 : *enfant mort à un mois*, *malformation du cœur*.

*Observ. n° 106.*

O.P., née le 25-5-27.

- Antécédents personnels : opérée antérieurement d'un kyste de l'ovaire. Déséquilibrée constitutionnelle.
- Antécédents familiaux : alcoolisme chronique.
- Géniteur occasionnel.
- 1 grossesse antérieure en 1949 : pas de renseignement sur l'état de l'enfant.
- Du 9 octobre 58 au 7 juin 59 : *Chlorpromazine* 150 mg + *Méprobamate* 800 mg + *Phénobarbital* 100 mg.
- Accouchement le 7 juin 1959 : *enfant qui présente un souffle cardiaque systolique à la naissance*.

Observ. n° 128.

B.B.G., née le 14-11-23.

- Antécédent personnel : excitation maniaque chez une épileptique.
- Antécédents familiaux : père éthylique, mère décédée de suites de couches.
- Antécédent parallèle : le mari présente « une luxation congénitale de la hanche ».
- 5 grossesses antérieures : 5 enfants apparemment normaux.
- De juin 60 à janvier 61 : *Chlorpromazine* 45 mg + *Primacлоне* + *Acétazolamide*.
- Accouchement le 2 janvier 1961 : *enfant qui présente un souffle systolique à la naissance.*

Observ. n° 201.

V. M., née le 16-11-41.

- Antécédent personnel : épilepsie.
- Antécédents familiaux : parents inconnus, 2 frères et 2 sœurs en bonne santé.
- Géniteur occasionnel mais connu.
- Pas de grossesse antérieure.
- Traitement continu : *Aparoxal* « A » 100 mg + *Méprobamate* 800 mg + \* *Chloropropionamide* 990 mg.
- Accouchement le 25 octobre 61 : *enfant cyanosé. Quelques mouvements convulsifs. Syndactylie des trois derniers doigts de la main gauche. Brides amniotiques de la troisième phalange du médius droit. Absence du deuxième petit orteil du pied gauche. Hypertrophie du troisième petit orteil. Absence de phanères (ongles) au niveau de certains doigts. Angliome plan au niveau de l'oreille droite et de la commissure labiale gauche.*

Observ. n° 244.

S..., née le 23-12-34.

- Antécédents personnels : débilité, éthylysme.
- Antécédents familiaux : parents et frères (3) débiles et alcooliques.
- Mari éthylique.
- 3 grossesses antérieures : 2 enfants débiles et une F.C. spontanée.

---

\* Posédrine.

- De juillet à août 61 : cure de dégoût + *Lévomépromazine* 25 mg + *Méprobamate* 1 200 mg + *Vitaminothérapie*.
- Pendant la durée de la gestation : *Disulfirame* 25 mg + *Alimémazine* 25 mg.
- Accouchement le 7 août 1962 : *enfant qui présente un pied-bot.*

*Groupe III.* — Observations de malades traitées après leur troisième mois de gestation (observ. n<sup>os</sup> 268 à 325).

- Chiffre global ..... 58 observations
- Nouveau-nés non malformés ..... 52 observations

Avec éléments pathologiques particuliers,

*Observ. n<sup>o</sup> 276* : hémorragie méningée (*placenta prævia*).

*Observ. n<sup>o</sup> 295* : enfant qui a présenté les extrémités des membres cyanosées.

- Avortements spontanés ..... Néant
- Mort du fœtus *in-utero* ..... 2 observations

*Observ. n<sup>o</sup> 288* : mais accouchement de 1 enfant mort-né antérieurement. Avec : 2 avortements à 2 mois et demi et 2 avortements à 8 mois.

*Observ. n<sup>o</sup> 316* : enfant mort-né, poids : 5 800 kg mais albuminurie et œdèmes au cours de la gestation.

- Mort du fœtus au cours du travail, ou dans les suites immédiates ..... 1 observation

*Observ. n<sup>o</sup> 322* : enfant à terme qui naît en état de mort apparente et qui décède quelques heures après. Mais albuminurie au cours de la gestation.

- Prématués ..... 2 observations

*Observ. n<sup>o</sup> 295* : enfant de 8 mois pesant 1,600 kg, mais vomissements incoercibles et noirâtres en cours de gestation, accompagnés de gastralgies chez une débile mentale éthylique présentant quelques crises comitiales.

*Observ. n<sup>o</sup> 312* : prématuré de 6 mois, né vivant, et décédé dans l'heure suivant sa naissance (le 20 octobre 1958). La mère, depuis 8 jours, recevait *Chlorpromazine* 300 mg par 24 heures + *Vitaminothérapie*. Il s'agit d'une débile mentale, présentant un syndrome dépressif grave avec anorexie et grande dénutrition.

— *Enfant malformé* ..... 1 *observation*  
*Observ. n° 283.*

V.G., née le 12-11-23.

- Pas d'antécédent personnel connu mais syndrome cata-tonique.
- Antécédents familiaux inconnus.
- Géniteur traité en hôpital psychiatrique.
- 1 grossesse antérieure : l'enfant normal en bonne santé.
- De mars 58 à juin 59 : *Résérpine* 3 mg par jour.
- Depuis le 6 novembre 60 : *Chlorpromazine* 60 mg.
- Accouchement le 8 janvier 1961 : *enfant qui présente che-vauchement et flexion des doigts des mains et des pieds.* Légèrement retardé et hypotonique. Actuellement, com-mence à marcher et à parler. Enfant nerveux et turbulent (22 novembre 1962).

#### IV. — DISCUSSION

Après la classification des observations et de leurs résultats, il se pose désormais le problème de leur analyse et, en conven-tion avec l'esprit de ce travail, nous allons distinguer *inci-dents et accidents*.

##### A) LES INCIDENTS.

Ils sont de natures différentes et nous retrouvons, mis à part les incidents pathologiques particuliers présentés par les enfants non malformés où pour juger il faudrait un certain recul, les éléments suivants : les avortements spontanés, la mort du fœtus *in utero*, la mort du fœtus au cours du travail ou dans ses suites immédiates et, les prématurés.

- Les avortements spontanés ..... 8 *observations*  
dans le Groupe II
- Mort du fœtus *in utero* ..... 2 *observations*  
dans le Groupe III
- Mort du fœtus au cours du travail  
ou dans les suites immédiates .... 2 *observations*  
dans le Groupe II  
1 *observation*  
dans le Groupe III

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| — Prématurés..... | 1 observation      |
|                   | dans le Groupe I   |
|                   | 4 observations     |
|                   | dans le Groupe II  |
|                   | 2 observations     |
|                   | dans le Groupe III |

(A noter les jumeaux prématurés de 7 mois et demi de l'observation n° 148.)

Ces incidents exigent des éléments de diagnostic que nous n'avons pas d'une façon complète. Chacun d'entre eux suffirait à l'objet d'une étude particulière. Mais leur fréquence ne nous permet pas, dans les limites de notre appréciation, d'incriminer une quelconque influence de la médication.

#### B) LES ACCIDENTS.

Nous examinons ici les observations des *enfants malformés*. Ces observations sont au nombre de 10, sur les 325 réunies par notre enquête. Elles se répartissent de la façon suivante :

- 1 observation sur les 17 observations du Groupe I ;
- 8 observations sur les 250 observations du Groupe II ;
- 1 observation sur les 58 observations du Groupe III.

*Groupe I.* — Influence de la thérapeutique administrée avant la gestation et dans un voisinage plus ou moins immédiat.

17 observations, un cas d'anomalie fœtale ; *craniosténose* (obs. n° 15).

Critique : cet enfant malformé est né cinq ans après l'arrêt de tout traitement. Il s'agit très certainement, vu l'aspect clinique, d'une affection d'origine *génétique*. Ce cas isolé ne permet pas de préjuger d'une augmentation quelconque du pourcentage de *mutations*.

*Groupe II.* — Influence de la thérapeutique administrée avant la gestation et au cours de celle-ci, avec recouvrement obligatoire de la période du développement embryonnaire.

250 observations, 8 cas d'anomalies fœtales.

Critique :

1. Les malformations minimales : 2 observations,

- *Hydronéphrose minime* à gauche (observ. n° 21) ;
- *Pied bot* (observ. n° 244).

La banalité et la discrétion de ces deux malformations font que nous ne les prenons pas en considération.

2. Cardiopathies congénitales : 4 observations ; 3 sont possibles, une est certaine ;

- à trois reprises, est constaté un *souffle systolique* ;
  - deux fois à la naissance (observ. n° 106 et observ. n° 128), sans conséquence actuelle grave, ni diagnostic plus précis ;
  - une fois chez un enfant mort à un mois (observ. n° 46). La mère a reçu un neuroleptique à la dose de 120 mg par jour au cours du troisième mois de sa grossesse.
- une est certaine : I.M. avec *persistance de l'ostium primum* et *genuvalgum* (observ. n° 26). La mère a reçu des neuroleptiques avant et pendant sa gestation.

En conclusion, si on retient 4 malformations cardiaques sur 250 cas, on est obligé, même sans calcul statistique, de soupçonner une nette augmentation du pourcentage de ce type de malformation par rapport à une population de femmes non traitées.

3. Malformations complexes : 2 observations :

- *bec-de-lièvre*, *fissures palatines* et *platicéphalie* (observ. n° 28). A noter que la mère a fait une T.S. aux *barbituriques* en fin du premier mois de sa grossesse.
- *syndactylie*, *absence d'un orteil*, *hypertrophie d'un autre orteil*, *absence de phanères* et *angiome plan* à deux localisations précises (observ. n° 201).

Cette association de lésions intéressant les membres et les phanères ne rentre dans aucun

cadre clinique décrit, il peut aussi bien s'agir d'une *aberration chromosomique* (trisomie) que d'un *accident tératogène*.

Traitement de la mère : *Aparoxal* « A » *Méprobamate* et *Chloropropionamide*, association telle que nous ne pourrions trancher même si nous étions sûrs qu'un de ces trois éléments thérapeutiques soit en cause.

*Groupe III.* — Influence de la thérapeutique au cours de la période du développement fœtal (soit les six derniers mois de la grossesse).

58 observations, 1 cas d'anomalie fœtale.

— *Chevauchement et flexion des doigts des mains et des pieds.*

Critique : il est impossible de tenir compte de cette observation, étant donné la faible série dans laquelle elle se trouve. Il est probable que cette malformation n'a pas de rapport avec la médication psychotrope installée en fin de gestation.

En conclusion, l'examen des accidents relevés ne nous permet pas de démontrer un éventuel rôle tératogène de la part des médications psychotropes.

---

Post-Scriptum — Nous recevons, en dernière minute, 9 observations supplémentaires. Notre lot passe donc de 359 à 368 observations. La majorité se classe dans le Groupe II. Aucun accident ne s'y trouve signalé. Elles confirment donc notre conclusion.



## CHAPITRE V

### PERSPECTIVES

Dans le cadre de notre étude, elles sont de deux types : clinique et expérimentale.

#### I. — PERSPECTIVE CLINIQUE

Essayer de poursuivre l'investigation clinique entreprise :

- en proposant aux Médecins, Chefs de Service des Hôpitaux psychiatriques, de nous adresser les observations des gestantes qu'ils auraient l'occasion de traiter. A partir des principes que nous avons établis pour la réalisation de ce travail ;
- en faisant régulièrement le point :
  - avec les mêmes types de classification ;
  - et la même optique d'interprétation ;
- en recueillant le maximum de suggestions.

#### II. — PERSPECTIVE EXPÉRIMENTALE

Essayer d'aborder le problème de l'expérimentation chez l'animal, mais il convient :

- de réunir la documentation nécessaire, étude des principes et des conditions d'expérimentation (P. CHASSAGNE et P. LECHAT, 1962. — Les séances solennelles de la Société de Thérapeutique et de Pharmacodynamie, 1961-1962. — Circulaire ministérielle n° 2282 et son Annexe du 3 janvier 1963) ;
- d'examiner les techniques utilisées. Nous retiendrons :
  - Les propositions d'élaboration présentées par M. le Pr R. FLORIO, directeur de l'Ecole Vétérinaire de

Lyon, sous le titre « *L'Expert toxicologue et Pharmacologue face aux substances tératogènes* », à la réunion du 4 février 1963 de l'Institut de Pharmacie industrielle à la Faculté de Pharmacie de Montpellier ;

- Et les propositions de réalisation que M. le Pr M. BERTRAND, directeur du Laboratoire de la Pathologie de la Reproduction à l'Ecole Vétérinaire de Lyon, a bien voulu nous exposer ;
- de participer à la reconnaissance de la somme des difficultés encourues dans ce type de recherches : cette occasion nous a été offerte en expérimentant une « butyrophénone pipérazinée » chez la souris « swiss-albinos » et nous avons pu remarquer qu'il était indispensable :
  - d'avoir une connaissance parfaite de l'animal utilisé et en particulier être averti des caractéristiques physiologiques de sa reproduction, avec résolution du problème des témoins ;
  - de déterminer une technique expérimentale précise mais souple, en fonction des modalités d'application clinique tout en se réservant une marge de sécurité valable, avec :
    - des principes d'action,
    - des principes de contrôle,
    - des principes d'interprétation ;
- d'être informé des résultats obtenus à partir d'autres méthodes explicitées par leurs auteurs ;
- de reconnaître et de discuter les types d'accidents avec mise en évidence du problème fondamental de la « relation de cause à effet ». L'occasion ne nous a pas été donnée d'envisager ce problème.

## CONCLUSIONS

I. — Depuis 1960, une suspicion pèse sur les *médications chimiothérapeutiques* et qui pourtant avaient fait preuve de leur innocuité pharmacologique et de leur efficacité en Clinique, on parle depuis lors de médication *tératogène*.

Nous n'avons pas voulu reprendre dans cette Thèse ni l'historique de ces problèmes, ni leur contexte passionnel, mais simplement, à la lumière d'une expérience personnelle concernant *médication psychotrope* et *grossesse*, définir les principes qui devraient être sauvegardés pour éviter le retour de pareils accidents.

II. — *L'Embryologie*. Les travaux de ces dernières années, mettant en évidence l'action primaire du gène et l'intermédiaire biochimique par lequel il intervient aussi bien dans l'embryogénèse que dans le métabolisme ultérieur du fœtus, entraînent une révision des concepts classiques de l'Embryologie jusque-là surtout centrés sur la morphologie et la dynamique tissulaire organo-génétiques. Nous avons résumé l'ensemble des travaux classiques aussi bien que les données plus récentes dans un même chapitre de *Biologie du développement* et essayé de dégager la notion essentielle de « période critique » ou période de développement embryonnaire.

III. — *Les anomalies du développement*, qui donnent naissance à des *malformations congénitales* sont soit *génotypiques*, soit dues au milieu extérieur, on parle alors de *Phénocopies*. Après avoir rappelé les principales de ces malformations, nous avons envisagé la place de la médication tératogène au sein de la longue liste des agents tératogènes en général, radiations ionisantes, agents déterminant un trouble métabolique grave..., en signalant également quelles maladies, générales ou locales, de la mère préexistant à l'état de gestation ou en cours de gestation susceptibles d'agir dans le même sens.

IV. — Nous avons revu la littérature en ce qui concerne la *médication psychotrope* et ses actions tératogénétiques possibles, les observations concluantes sont rares et d'appréciation délicate. Leur discordance nous a inspiré la partie essentielle de notre travail dont les conclusions apparaissent au chapitre suivant.

V. — *Une fiche d'observation*, dont nous donnons le modèle, a été envoyée à 420 médecins psychiatres, a donné lieu à 129 réponses concernant 325 femmes ayant reçu des neuroleptiques au cours de leur gestation et le fruit de la gestation ayant été médicalement constaté de façon certaine.

Nous avons, d'abord, fait mention des répercussions psychologiques d'une telle enquête chez les médecins ainsi invités à nous confier leurs observations.

Par ailleurs, nous avons ajouté au dossier 34 observations de femmes enceintes, non atteintes d'affection psychiatrique, mais qui avaient reçu un neuroleptique à doses importantes sur une certaine période au cours des trois premiers mois de leur gestation, pour « vomissements incoercibles ».

Les 325 observations, résultant de notre enquête en milieu psychiatrique, ont été classées en fonction du « calendrier embryologique » en trois groupes :

- Groupe I : 17 observations de malades traitées avant leur gestation et dans un voisinage plus ou moins immédiat, classées de 1 à 17.
- Groupe II : 250 observations de malades traitées avant la fin du troisième mois de leur gestation, ou tout au long de celle-ci, classées de 18 à 267.
- Groupe III : 58 observations de malades traitées après leur troisième mois de gestation, classées de 268 à 325.

*Au total*, nous avons relevé la naissance de 10 *enfants malformés*.

- Naissance de 1 enfant malformé dans chacun des groupes I et III, sans signification particulière, étant donné l'éventail réduit des observations de ces deux groupes.

— Dans le Groupe II, le plus important quantitative-  
ment (250 observations) et le plus intéressant sur  
le plan de l'Embryologie (où la période de déve-  
loppement embryonnaire est incluse), nous avons  
noté :

- 8 observations d'avortement spontané,
- 4 observations de prématurés,
- 8 observations d'*enfants malformés*.

Une critique serrée de ces incidents ou accidents ne nous a  
en aucune façon autorisé à conclure dans le sens d'une action  
tératogène éventuelle due à cette médication.

VI. — Le chapitre terminal résume les modes d'investiga-  
tion clinique qui devraient être retenus dans un tel type de  
travail et les protocoles expérimentaux les moins critiquables  
qui devraient permettre non seulement d'éliminer au départ  
les molécules chimiques dangereuses (ou tout au moins de  
les faire proscrire chez la femme susceptible de procréer) mais  
aussi de ne pas stériliser la Recherche Thérapeutique par  
des exigences techniques irréalisables en pratique.

*Vu*, LE DOYEN :  
H. HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :  
Pr J. DECHAUME

*Vu et permis d'imprimer :*  
Lyon, le 28 mai 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT  
DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ  
P. LOUIS.



## BIBLIOGRAPHIE

### BIBLIOGRAPHIE DES CHAPITRES I ET II

#### DÉVELOPPEMENT EMBRYO-FŒTAL ET SES ANOMALIES

page 23 à page 84

- ALBAHARY C. — *Maladies médicamenteuses*, 1953. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., Paris
- ANCEL P. — *La chimiotératogénèse chez les vertébrés*, 1950. Doin, éd., Paris.
- ARVAY A., NAGY T. et BAZSO J. — L'importance des excitations cumulatives neurotropes dans la genèse des malformations congénitales. *Biol. Néonat.*, 1961, 3, 1.
- BAIRD D. — The influence of social and economic factors on still birth and neonatal deaths. *J. Obst. Gynaec.*, 1945, 52, 217.
- BAKER W., ROY R., BANCROFT E.C., MAC GAUCHEY H., DICKMANN F.N. and TUCKER G.H. — Congenital anomalies of the uterus associated with pregnancy ; an analysis of one hundred eighteen cases from the literature with a report of nine additional cases. *Amer J. Obst. Gynec.*, 1953, 66, 580.
- BRACHET J. — *The Biochemistry of Development*, 1959. Vol. 2. Pergamon Press. London, Oxford, New York, Paris.
- BEAU A., NEIMANN N. et PIERSON M. — Du rôle de l'intoxication oxy-carbonée gravidique dans la genèse des encéphalopathies néo-natales. *Arch. franç. Pédiatr.*, 1956, 13, 130.
- BEVERLY J.K. — Congenital toxoplasma injections. *Proc. Royal. Soc. of Medicine*, 1960, 53, 111.
- BLATTNER R.J., WILLIAMSON A.P., SIMONSEN L. and ROBERTSON N. — Teratogenesis with cancer chemotherapeutic agents. *J. Pediat.*, 1960, 56, 285.
- BRET A.-J., BARDIAUX M. et HILBERT J. — La cortisone au cours de la grossesse. *Ann. Endoc.*, 1955, 16, 613.
- CARDELL B. S. — The infants of diabetic mothers. A morphological Study. *J. Obst. Gynec.*, 1950, 57, 897.
- CARTER C. O. — Maternal states in relation to congenital malformations. *J. Obst. Gynec.*, 1950, 57, 897.
- CELESTINO DA COSTA A. — *Eléments d'embryologie*, 1 48. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., Paris.

- CHASSAGNE P. et LECHAT P. — A propos de l'effet tératogène des médicaments - (bibliographie : 50 références) - Résumé. *Thérapie*, 1962, XVII, 743-755.
- CHRISTIAENS L. — *La descendance des alcooliques*, 11<sup>e</sup> journée d'études et d'information sur le nouveau-né et le nourrisson, Paris 1960, p. 42. (Edition polycopiée de l'Institut du Puériculture.)
- COURRIER R. — *Endocrinologie de la gestation*, 1945. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., Paris.
- Sur quelques anomalies de la gestation obtenues par mécanisme hormonal. *Arch. Anat. Strasbourg*, 1952, 34, 145.
- DALCQ A. — *Initiation à l'embryologie générale*, 1952. Masson, éd., Paris.
- DAVIDSON W. M. and ROBERTSON SMITH D. — Human chromosomal abnormalities, 1961. *Staples Press*, London.
- DEROT M., CATELLIER C., PRUNIER P. et TUTIN M. — « Sulfamides hypoglycémisants et grossesse ». *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, 113, 426.
- DEANESLY R. — Fœtal endocrinology. *British Med. Bull.*, 1961, 17, 91.
- DESCLAUX P., SOULAIRAC A. et MORLON C. — Etude de la fréquence des incompatibilités sanguines dans les arriérations mentales. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1951, 135, 281.
- DESCLAUX P., SOULAIRAC A., VERDEAUX G. et DELARVE R. — Etude électroencéphalographique d'enfants arriérés, nés de parents alcooliques. Comparaison avec d'autres groupes d'enfants normaux et arriérés. *Ann. Méd. Psychol.*, 1952, 3.
- DUCHESNAY G. — *Le risque thérapeutique. Prévention et traitement des accidents*, 1954. Doin et C<sup>ie</sup>, éd., Paris.
- DUHAMEL B. — Malformations anorectales et anomalies vertébrales. *Arch. Fr. Péd.*, 1959, 16, 534.
- DUMONT M. — Viroses inapparentes et malformations fœtales. *Presse Méd.*, 1960, 28, 1087.
- DUMONT M. — Deux complications de la progestéronothérapie au cours de la grossesse : virilisation chez la mère et malformation génitale chez le nouveau-né. *Bull. Fed. Gynéc. Obstét. franç.*, 1960, 12, 172.
- DUMONT M. — *Obstétrique*. Vigot Fres, éd., 1960, Paris.
- DUREUX J.-B. — *Le problème des malformations associées. Les génopathies et embryopathies neuro-ophtalmiques. Leur incidence au cours des malformations du squelette crânio-facial*. Thèse de Méd., Nancy, 2 vol., 1955, n° 72, 408 pp (dactylographiée).
- EDITORIAL des « Instantanés Médicaux ». Un drame à l'échelon mondial : la thalidomide, 1962, 13, 9, 374.
- FARIZON F. et MASBERNARD A. — Embryopathie à la thalidomide. *Presse Médicale*, 1962, 70, 44, 2053-2054.
- FORD C. E. — Chromosomal abnormality and congenital malformation. *Ciba Found. Symp. on Congenital Malformations*, 1960. Churchill, éd., London.

- FRASER F. C., WALKER B. E. and TRASLER D. G. — The experimental production of congenital cleft palate : genetic and environmental factors. *Pediatrics*, 1957, 19, 782.
- FRASER F. C. — Causes of congenital malformations in human beings. *J. Chron. Dis. U.S.A.*, 1959, 10, 97.
- GALLIEN L. — *Problèmes et concepts de l'embryologie expérimentale*, 1958. Gallimard, éd., Paris.
- GIROUD A., GIROUD P., MARTINET M. et VARGUES R. — Gravité d'une maladie inapparente de la mère pour le fœtus. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1950, 35-36, 698.
- GIROUD A. — Les malformations congénitales et leurs causes. *Biologie Méd.*, 1955, 44, 524.
- GIROUD A., et LELIÈVRE A. — *Eléments d'embryologie*. E. Le François, éd., 1957, Paris.
- GIROUD A. et MARTINET M. — Action tératogène de l'hypervitaminose A, chez la souris, en fonction du stade embryonnaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 1353.
- GIROUD A. et TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes (bibliographie : 393 références). *Pathol. Biol.*, 1962, vol. 10, n<sup>os</sup> 1-2, 119-151.
- GREENHILL J. P. — Increased incidence of foetal abnormalities, in cases of placenta praevia. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1939, 37, 624.
- GROUCHY J. (de). — L'hérédité moléculaire. Conditions normales et pathologiques, 1958, L. GEDDA ; Ed. Istuto G. Mendl, Rome, 333.
- GUEGEN J. — Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère, durant la grossesse, sur l'état de son enfant à la naissance. *Presse Médicale*, 1962, 70, 51, 2441-2442.
- HAGBARD L. — *Endocrine disorders : prediabetes and diabetes*. Bibliotheca in « Biologia Neonatorum », 1961.
- HAMILTON W. J., BOYD J. D. and MOSSMAN H. W. — *Human Embryology* 1952, 2<sup>e</sup> édition, W. HEFFER and Sons Limited, Cambridge.
- HAMMONT J. — Problems concerning the transplantation of fertilized ova or « artificial pregnancy ». *An. Fac. Med. Montevideo*, 1950, 35, 810.
- HARING O. M. and POLLI J. F. — Experimental production of cardiac malformations. *Arch. Path.*, 1957, 64, 290.
- HEGNAUER H. — *Miss bildungshäufigkeit und Gebäralter Geburtsh. Frauenh.*, 1951, 11, 777.
- HICKS S. P. — The effects of ionizing radiation, certain hormones and radiomimetic drugs on the developing nervous system. *J. cell. comp. Physiol.*, 1945, 43, suppl. 1, 151.
- HOET J. P., GOMMERS A. and HOET J. J. — Causes of congenital malformations : rôle of prediabetes and hypothyroidism. *Ciba Found. Symposium*, 1960. Churchill, éd., London, 219.

- INGALLS T. H., CURLEY F. J. and PRINDLE R. A. — Experimental production of congenital anomalies. *New Engl. J. Med.*, 1952, 247, 758.
- INGALLS T. H. and PURSHOTTAM N. — Fetal risks from rubella during pregnancy. *New England, J. Med.*, 1953, 249, 454.
- JOST A. — The age factor in some prenatal endocrine events. *Ciba Foundation Colloquia on Ageing*, 1956. Churchill, éd., London, 18.
- KAYE B. M., ROSNER D. C. and STEIN I. F. — Viral diseases in pregnancy and their effect upon the embryo and foetus. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1953, 65, 109.
- KEHL R. — Biologie du Développement, 1962, *Cours Magistral* (1<sup>re</sup> année de Médecine) à la *Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon* (non diffusé).
- KELLER B. — Le danger pour l'enfant de certains traitements hormonaux, en cours de grossesse. *Strasbourg Méd.*, 1960, p. 48.
- LAMY M. et SÉROR M.-E. — Résultats d'une enquête sur les embryopathies d'origine rubéolique. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1950, 140, 196.
- LAMY M., GROUCHY J. (de) and SCHWEISGUTH O. — Genetic and non genetic factors in the etiology of congenital Heart disease. *J. of Human genetics*, 1957, 9, 17.
- LAMY M. et FRÉJAL J. — Les facteurs étiologiques dans les malformations congénitales de l'encéphale chez l'homme, in : *Malformations congénitales du cerveau*, HEUYER et Coll., 1959. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., Paris.
- LANDTMAN B. — On the relationships between maternal conditions during pregnancy and congenital malformations. *Arch. Dis. Childr.*, 1948, 23, 237.
- LENTZ A. — Pénicilline et avortement. *J. Am. Méd. Ass.*, 1944, 126, 408.
- LENZ W. — Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 1962, 7219, 1, 45.
- MAC INTOSH R. — The problem of congenital malformations. *J. of Chronic Diseases*, 1950, 10, 139.
- MAC LAREN A. and MICHIE D. — Congenital runts. *Ciba Found. Symp.*, 1960, 179. Churchill, éd., London.
- MAUTNER H. — Empoisonnements prénataux. *Wien. Klin. Wsch.*, 1952, 64, 646.
- MERGER R., LÉVY J. et MELCHIOR J. — *Précis d'Obstétrique*, 1957. Masson, éd., Paris.
- MEYER R. (de). — *Etude expérimentale de la glycorégulation gravidique et de l'action tératogène des perturbations du métabolisme glucidique*. 1961, Arsacia, Bruxelles.
- MICHAELS R. H. and MELLIN G. W. — Prospective experience with maternal rubella and the associated congenital malformations. *Pediatr.*, 1960, 26, 200.
- MURPHY D. P. — *Congenital malformations. A study of parental characteristics with special reference to the reproductive process.*, 1947, I.B. Lippincott Cy, Philadelphie.

- NISHIMURA H. and NAKAI K. — Congenital malformations in offspring of mice treated with caffeine. *Proc. Soc. exp. biol. Med.*, 1960, 104, 140.
- NORRIS A.S. — Prenatal factors in intellectual and emotional development. *J. Am. Med. Assoc.*, 1960, 172, 413.
- PASMA F. — Relations entre goitre et malformations congénitales. *Néderl. T. Geneeskde*, 1948, 4, 3630.
- PATTEN B.M. — *Human Embryology*, 1953 (2<sup>e</sup> édition). The Blakiston Company, Inc., New York, Toronto.
- PENROSE L.S. — Genital causes of malformation and the search for their origins. *Ciba Found. Symp. on Congenital Malformations*, 1960. Churchill, éd., London.
- PLICHET A. — Un sédatif dangereux dérivé du Thalidomide. *Presse Méd.*, 17 mars 1962, 70, 13, 666.
- RACETH von S. — Medikamentöse Fruchtschäden in der Schwangerschaft. *Ther. Umsch.*, 1957, 16, 217.
- RECORD R. G. and EDWARDS J. H. — Environmental influences related to the aetiology of congenital dislocation of the hip. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 1958, 12, 8.
- REILLY W. A. — Hormone therapy during pregnancy ; effects on the foetus and newborn. *Quart. Rev. Pediat.*, 1958, 13, 198.
- ROBERT J.-M. — Les maladies génotypiques *Monographies Méd. et Scientif.*, n<sup>os</sup> 99 et 102, Paris, 1962.
- ROHMER A. — De l'intérêt d'une enquête complète devant toute embryou ou foetopathie. *Strasbourg Médical*, juillet 1961, pp. 573 à 582.
- SAGER R. and RYAN F. J. — *Cell Heredity*, 1961, John Wiley and Sons, Inc. Publish, New York, London.
- SNOECK J. — *Le placenta humain. Aspects morphologiques et fonctionnels*, 1958. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., Paris.
- SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE ET DE PHARMACODYNAMIE. — *Comptes rendus de séances* : A propos de l'innocuité des médicaments. *Thérapie*, 1961, 69, 16, 502-506.
- Des conséquences pour l'enfant de certaines thérapeutiques anté ou périnatale. *Thérapie*, 1961, 69, 16, 507-597.
- STOTT D. H. — Some psychosomatic aspects of casualty in reproduction. *J. Psychosom. Res.*, 1958, 3, 1268.
- THIERSCH J. B. — In Discussion. *Ciba Found. Coll. on Congenital Malformations*, 1960. Churchill, éd., London, 152.
- THOMAS R. — Recherches sur la structure et les fonctions des acides désoxyribonucléiques. Etudes génétiques et chimiques. *Actualités biochimiques*, 1962, n<sup>o</sup> 21. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., Paris.
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. et M<sup>me</sup> MERCIER-PAROT L. — *Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations*, 1960. Churchill, éd., London.
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. — A propos des malformations attribuées à un somnifère : la Thalidomide (bibliographie des auteurs étrangers). *Press. Méd.*, 23 juin 1962, 70, n<sup>o</sup> 31, 1521-1522.

- VARANGOT J. — Progénèse et facteurs endocriniens. Centre international de l'Enfance. Travaux et Documents VIII. *La Progénèse*, 1955. Masson et C<sup>ie</sup>, Paris.
- WAGENEN van O. and HAMILTON J. B. — Essays in Biologie, 1943. *Univ. Press. California*, 581.
- WARKANY J. — Etiologie of congenital malformations. *Advanc. Pediat.*, 1947, 2, 1.
- WARKANY J. — Congenital malformations in the past. *J. of Chronic Diseases*, 1959, 10, 84.
- WATTEVILLE H. (de). — Fœtal malformations and toxemia. *Ciba Found. Symp.*, 1950, 202. Churchill, éd., London.
- WILSON J. G. — Experimental studies on congenital malformations. *J. of Chronic. Diseases*, 1959, 10, 111.
- WOLF E. — Recherches expérimentales sur l'otocéphalie et les malformations fondamentales de la face. *Arch. Anat. Strasbourg*, 1934, 18, 229-261.
- WOOLLAM D. H. M. and MILLEN J. W. — The modification of the activity of certain agents exerting a deleterious effect on the development of the mammalian embryo. *Ciba Found. Symp.*, 1960. Churchill, éd., London, 158.

### BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III

### MÉDICATION PSYCHOTROPE ET GESTATION

page 85 à page 96

- ABELY P. et LAB P. — Suite aux enseignements séméiologiques et doctrinaux découlant de l'usage des neuroplégiques. *Soc. Méd. Psych.*, 1957, 2, 5, 957-962.
- ALLOITEAU. — Action inhibitrice de la chlorpromazine sur le déclenchement de deux types de pseudo-gestation chez la rate. *Soc. Biol.*, 9 février 1957.
- BEHN W., FRAHM M. et FRETWURST E. — Le passage de la barrière placentaire des dérivés de la phénothiazine. *Klin. Wsch.*, 1956, 31-32, 872.
- BELAFSKY H. A. and coll. — Meprobamate in pregnancy. *Amer. J. Obst. and Gynec.*, juin 1957, vol. 9, n° 6.
- BERTRAND M. — Effets du méprobamate sur l'évolution de la gestation chez la rate. *C. R. Séance Soc. Biol.*, t. CLIV, 1960, 12, 2309 (bibliogr.).
- BERTRAND M. — Recherches sur le mode d'action du méprobamate sur l'évolution de la gestation chez la rate. *C. R. Séance Soc. Biol.*, t. CLV 1961, 3, 514 (bibliogr.).
- BOVET-NITTI et BOVET D. — Action de quelques agents sympathicolytiques sur la gestation chez la rate. *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, 1959, 100, 3, 55-57.

- BRISSET Ch. et RIDARD M. — Chimiothérapie en psychiatrie. *Encyclopédie Méd. Chir. Psychiatrie*, 10-1962.
- Généralités, 37860 A<sup>10</sup>.
  - Etude des médicaments neuro-psychotropes, 37860, B<sup>10</sup>, 1-8.
  - Les neuroleptiques, 37860, B<sup>20</sup>, 1-4.
  - Alcaloïdes du *Rauwolfia*, 37860, B<sup>30</sup>, 1-6.
  - Les tranquillisants, 37860, B<sup>50</sup>, 1-6.
  - Les antidépresseurs, 37860, B<sup>70</sup>, 1-12  
(et bibliographies).
- CHAMBON Y. — Action de la chlorpromazine sur l'évolution et l'avenir de la gestation chez le rat. *Ann. Endocrinol.*, 1955, 16, 912.
- COURVOISIER S., et DUCROT R. — Recherche des effets de la chlorpromazine (4560 RP) sur la sphère génitale et la croissance. *C. R. Soc. de Biol.*, 13 mars 1954.
- DELAY J. et DENIKER P. — *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*. Masson, éd., 1961, Paris.
- DESHAIES G. — Avortement et stérilisation en psychiatrie. *P. M.*, le 16 janvier 1960.
- DICKEL H. A. and DIXON H. H. — Inherent Dangers in use of Tranquilizing Drugs in anxiety states. *J.A.M.A.*, 1963, février 1957, 422-426 (références).
- ELSE B., KRIS and CARMICHAEL M. D. — Chlorpromazine maintenance therapy during Pregnancy and confinement. *Psychiat. Quart.*, octobre 1957, 685.
- ELSE B., KRIS M. D. — Children Born to Mothers Maintained on Pharmacotherapy During Pregnancy and Postpartum (bibliogr.). Discussion by Martin GROSS. *Recent Advances Biol. Psychiat.*, 1962, 4, 180-7. Plenum Press, New York.
- Entretiens franco-allemands de Thérapeutique psychiatrique, Lyon, Hôpital du Vinatier, 21-22 novembre 1959. *C. R. in Rev. Lyonn. Méd.* numéro spécial, 1960, Lyon.
- FRANCHI et GIANNI A. M. — La répartition de la chlorpromazine dans les tissus biologiques maternels et fœtaux. *Acta Anaesthesiologica*, 1957, vol. 8, 171-181.
- GIROUD A. et TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes. Médicaments divers. *Pathol. Biol.*, 1962, vol. 10, n° 1-2, p. 181 (2<sup>e</sup> colonne).
- GUYOTAT J. — La chimiothérapie neuro-psychiatrique. Ses indications en Psychiatrie. Journées lyonnaises de Médecine, 4-5-6 mai 1962. *La Revue Lyonnaise de Médecine*, Tome XI, N° spécial.
- HAZARD R. — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*. Supplément à la 9<sup>e</sup> édition. Masson, éd., 1959, Paris.
- HENNE M., Mlle TONNEL M., Mme HENNE S. — Traitements neuroleptiques chez des femmes enceintes. Action sur leur psychose, effets sur leur enfant. *Extrait des comptes rendus du Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes*, 10-15 juillet 1961, Montpellier.

- KRAISW, LEHR H. et RIESS W. — Le traitement par mégaphen de rates en gestation et allaitant, agit-il sur le développement de la portée ? *Arch. Gynaekol.*, 1954, 185, 248-250.
- LETAILLEUR, MONNERIE, Mme COLAS et VYNYES. — Chlorpromazine et gestation, 1962, in *Annales Noreau de Tours*, t. 1, P.U.F.
- MERCIER F. — *Les médicaments du système nerveux cérébro-spinal*. Masson, édit., 1959, Paris.
- PIGEAUD H. et coll. — Les cures de sommeil associées à l'emploi des ganglioplégiques hypotenseurs dans le traitement de certaines hypertensions aggravées en fin de gestation. *Gyn. of Obst.*, 1954, 53, n° 3, 334-343.
- POROT M. et JOUANNEAU H. — Traitement par la chlorpromazine seule d'un syndrome mélancolique chez une femme enceinte. *Algérie Méd.*, mai 1956, 60, n° 5, 395-397.
- ROUX Ch. — Action tératogène de la prochlorpémazine. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1959, 16, 2066.
- SOBEL D.-E. — L'action nocive sur le fœtus de l'E.C.T., de coma insulinaire, de la chlorpromazine et de la réserpine. *Arch. of Gener. Psychiat.*, juin 1960, 2, n° 6, 606-611 (bibliogr.).
- STUR O. — Schlafmittelgiftung beim Fœtus. *N. Osterr. z. menschl. Vererb.*, 1940, 24, 1.
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. and MERCIER-PAROT L. — The effect of systematically administered deserpidine on the female rat. *Anat. Rec.*, 1960, 136, 294.
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. et MERCIER-PAROT L. — Influence de traitements chroniques de deserpidine sur le cycle œstral et la fertilité du rat. *C. R. Séance Soc. Biol.*, t. CLVI, 1962, 3, 487.
- VALETTE. — *Précis de Pharmacodynamie*. Masson et C<sup>ie</sup>, éd., 1959, Paris.

## BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE V

### PERSPECTIVES D'ÉTUDE

page 119 à page 120

- CAUJOLLE F. — Toxicité et pouvoir tératologique. — Conférence du 17 janvier 1963, à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon (à paraître). *Lyon Pharmaceutique*.
- CELICE J., CHEYNOL J. et VAILLE Ch. — Sur l'obtention du visa des spécialités pharmaceutiques. *Presse Médicale*, 1961, 60, 10, 449-453.

CHASSAGNE P. et LECHAT P. — A propos de l'effet tératogène des médicaments. *Thérapie*, 1962, 70, 17, 743-755.

Circulaire n° 2282 et son annexe, établie par « un groupe de personnalités scientifiques réunies par M. le Ministre de la Santé Publique ». — « Suggestions pour la recherche des effets tératogènes de substances destinées à la Thérapeutique », en date du 3 janvier 1963, diffusée par la Chambre Syndicale Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques.

Code de la Santé Publique, art. L 601. Nominations d'experts en ce qui concerne le visa des spécialités pharmaceutiques. *Presse Méd.*, 4 mai 1963, 71. Supplément au n° 22, p. 249.

FABRE R. — Le risque thérapeutique. *Presse Médicale*, 1963, 71, 6, 283-286.

FLORIO R. — L'expert toxicologue et pharmacologue face aux substances tératogènes. *Réunion du 4 février 1963 de l'Institut de Pharmacie industrielle à la Faculté de Pharmacie de Montpellier*.

GIROUD A., TUCHMANN-DUPLESSIS H. et Mme MERCIER-PAROT L. — Influence de la Thalidomide sur le développement fœtal. *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, t. 146, 15-16, 15 mai 1962.

— Observations sur les répercussions tératogènes de la Thalidomide chez la souris et le lapin. *C. R. Séance Soc. Biol.*, t. CLVI, 5, 1962.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Evaluation clinique et pharmacologique des préparations pharmaceutiques. *O.M.S. Chronique*, août 1962, vol. 16, n° 8, p. 320.

QUEVAUVILLER A. — Les responsables en matière de spécialités pharmaceutiques. *Presse Médicale*, 29 décembre 1962. Supplément au n° 57, 661.

SCHWARTZ M. D. et coll. — Comment conduire un essai thérapeutique clinique. *Presse Médicale*, 6 octobre 1962, 70, 42, 1931-1932.

SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE ET DE PHARMACODYNAMIE. — Comptes rendus de séance. Allocution de M. le Pr CHEYMOL, président entrant. *Thérapie*, 1962, 70, 17, 168-172.

— Débat sur le pouvoir tératogène éventuel des médicaments. *Thérapie*, 1963, 71, 18, 15-28.

TUCHMANN-DUPLESSIS H. et coll. — Bibliographie des Travaux d'Auteur dans « Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes ». *Path. Biol.*, 1962, vol. 10, n° 1-2, p. 150.

— *Presse Médicale*, 1963, 71, 3, 145.

VAILLE Ch. — Visa de la spécialité et brevet du médicament.

— 1<sup>re</sup> partie. *Presse Médicale*, 1960, 68, 29, 1153-1155.

— 2<sup>e</sup> partie. *Presse Médicale*, 1960, 68, 34, 1343-1347.

VAILLE Ch. — En marge de l'affaire du Thalidomide, quelques aspects psychologiques. *Presse Médicale*, septembre 1962, 70, 41, 1899-1901.

A PARAÎTRE

TUCHMANN-DUPLESSIS H., BICKEL G., GANDER C., KLEIN D., Me METZGER J., RENTCHNICK P. et TRIPOD M. — Toxicité des médicaments chez la femme enceinte et malformations congénitales. Table ronde organisée par « Médecine et Hygiène »<sup>5</sup>, le 13 juin 1963, à Genève. *Méd. et Hyg.*, 1<sup>er</sup> mai 1963, 21, n° 593, p. 403.

DELATOUR. P. — *Contribution à l'étude du Thalidomide*. Thèse Doct. Méd. Vét., 1963-1964, Lyon.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                                | 21 |
| CHAPITRE PREMIER. — LES ÉTAPES ESSENTIELLES DE LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ..... | 23 |
| <i>Historique</i> .....                                                           | 23 |
| <i>La fécondation</i> .....                                                       | 24 |
| <i>Les phénomènes morphologiques</i> .....                                        | 26 |
| <i>Les phénomènes dynamiques</i> .....                                            | 34 |
| <i>Les phénomènes biochimiques</i> .....                                          | 43 |
| <i>Conclusion</i> .....                                                           | 45 |
| CHAPITRE II — LES ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT.....                                 | 47 |
| <i>Les maladies congénitales génotypiques</i> .....                               | 48 |
| <i>Les maladies congénitales non génotypiques</i> .....                           | 49 |
| — Point de vue clinique .....                                                     | 51 |
| — Point de vue analytique .....                                                   | 56 |
| - Maladies de la mère préexistant à l'état de gestation .....                     | 56 |
| - Influence des facteurs exogènes sur l'état de gestation .....                   | 61 |
| - Maladies de la mère en cours de gestation .....                                 | 80 |
| <i>Conclusions</i> .....                                                          | 82 |
| CHAPITRE III. — LA MÉDICATION PSYCHOTROPE .....                                   | 85 |
| <i>Classification des neuroleptiques</i> .....                                    | 86 |
| <i>Les associations thérapeutiques</i> .....                                      | 89 |
| <i>La documentation expérimentale</i> .....                                       | 90 |
| <i>La documentation clinique</i> .....                                            | 93 |
| <i>Conclusion</i> .....                                                           | 95 |

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE IV. — ENQUÊTE CLINIQUE .....                     | 97  |
| <i>La fiche d'observation</i> .....                       | 98  |
| <i>L'enquête clinique</i> .....                           | 101 |
| <i>Classification des observations et résultats</i> ..... | 105 |
| <i>Discussion</i> .....                                   | 114 |
| CHAPITRE V. — PERSPECTIVES .....                          | 119 |
| <i>Perspective clinique</i> .....                         | 119 |
| <i>Perspective expérimentale</i> .....                    | 119 |
| CONCLUSIONS .....                                         | 121 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                       | 125 |
| <i>Développement embryo-fœtal et ses anomalies</i> .....  | 125 |
| <i>Médication psychotrope et gestation</i> .....          | 130 |
| <i>Perspectives d'étude</i> .....                         | 132 |



